

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ХУСАИНОВА РАЙХОНА АШРАФОВНА

**ЦЕФАЛОСПОРИН ҚАТОР АНТИБИОТИКЛАРИНИНГ СИФАТИНИ
НАЗОРАТ ҚИЛИШ ВА СТАНДАРТЛАШ УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ
ЧИҚИШ**

15.00.02- фармацевтическая химия и фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент-2019

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Хусаинова Райхона Ашрафовна

Цефалоспорин қатор антибиотикларининг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқиш..... 3

Хусаинова Райхона Ашрафовна

Разработка методов стандартизации и контроля качества антибиотиков цефалоспоринового ряда..... 29

Хусаинова Райхона Ашрафовна

Development of methods for standardization and quality control of cephalosporin antibiotics 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ХУСАИНОВА РАЙХОНА АШРАФОВНА

ЦЕФАЛОСПОРИН ҚАТОР АНТИБИОТИКЛАРИНИНГ СИФАТИНИ
НАЗОРАТ ҚИЛИШ ВА СТАНДАРТЛАШ УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ
ЧИҚИШ

15.00.02- фармацевтическая химия и фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.DSc/Far11 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Расмий оппонентлар:

Тухтаев Хаким Рахмонович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Ибрагимов Абдулла Якубович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Бобоев Исомиддин Давронович
кимё фанлари доктори, етакчи илмий ходим

Етакчи ташкилот:

А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашининг 2019 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz.

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

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

И.И Алимджанов

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

Ё.С Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда бутун дунёда юқумли касалликларга чалинганлар сонининг тизимли ўсиши кузатилмоқда, бу эса фармацевтика бозорида дори воситаларининг ассортиментини кўпайишини асосий омилдир. БЖССТ нинг 2019 йил маълумотида кўра, бутун дунёда ҳар куни 15 ёшдан 49 ёшгача бўлган инсонлар жинсий йўл орқали юқадиган инфекциялар билан касалланмоқдалар (ЖОЮИ). Шунинг учун, касалликни олдини олиш тизимини такомиллаштириш, даволаш сифатини яхшилаш, тиббиёт соҳасида диагностик воситаларни ишлаб чиқариш, жумладан, янги муолажалар усуллари ишлаб чиқиш, вакцина ва антибиотикларни ишлаб чиқариш учун инвестицияларни жалб этишга қаратилган тадбирлар катта аҳамиятга эга.

Жаҳонда айрим касалликларни (сил, хламидия, гонорея, трихомониаз, захм касалликларига) даволашда қўлланиладиган цефалоспорин қатор антибиотик дори воситаларини сифатини назорат қилиш ва стандартлашни асослаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада замонавий физик ва физик-кимёвий таҳлил усуллари асосида антибиотикларни сифатини назорат қилиш; барқарорлиги, сифатлилиги ва самарадорлигини ошириш; сифатли, безарар ва арзон дори воситаларни ишлаб чиқиш зарур.

Республикамизда соғлиқни сақлаш соҳасида давлат сиёсатининг устувор йўналиши бўлган инсонларнинг даволанишига бўлган ҳуқуқларини таъминлаш ва кафолатланган даражада сифатли тиббий ёрдам олишларини таъминлаш борасида бир қанча илмий ва амалий натижаларга эришилмоқда. ЎзРнинг 2017-2021 йй. янада ривожлантириш Харакатлар стратегиясида «Фармацевтика саноатини ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини сифатли, хавфсиз ва арзон дори воситалари билан таъминлаш»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Шундан келиб чиқиб, фармация соҳасини ривожланишига, оригинал препаратларни ишлаб чиқишга ва шу билан бирга дори воситаларини сифатини назорат қилиш учун замонавий таҳлил усуллари ишлаб чиқиш, қалбакилаштирилган дори воситаларини муомалага киритишга йўл қўйилмасликка катта аҳамият қаратилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сонли «2019 - 2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сонли «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва ««2020-2024 йй. Ўзбекистон Республикасининг фармацевтика тармоғини ривожлантириш Концепциясини тасдиқлаш тўғрисида»ги қарорлари ва 2018 йил ПҚ-3489» дори-дармон ва тиббий маҳсулотлар ишлаб чиқариш ва импортини янада соддалаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», шунингдек, президент

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

фармонлари 7 ноябрь, 2017 йил ПҚ-5229» «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», ҳамда дори воситаларига оид бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация иши 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.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи². Цефалоспорин қатор антибиотикларнинг субстанция ва дори шаклларини сифатини назорат қилиш ва стандартлаш мақсадида қўлланиладиган замонавий физик-кимёвий усулларни ишлаб чиқиш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Санкт-Петербург давлат кимё ва фармацевтика университети (Россия), Ҳиндистон илмий институти (Ҳиндистон), Копенгаген фармацевтика институти (Дания), Марбург университети (Германия), И.М.Сеченов номидаги Москва давлат тиббиёт университети (Россия), Оксфорд университети (Буюк Британия), Киото университети (Япония), Смоленск давлат тиббиёт Академияси (Россия), Сеул миллий университети (Жанубий Корея), Мелбурн университети (Австралия), Кинки университети (Япония), Сингапур миллий университетида (Сингапур) олиб борилмоқда.

Цефалоспорин қатор антибиотикларни сифатини назорат қилиш ва қалбакилаштирилган дори воситаларини аниқлашга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: антибиотиклар учун замонавий лаборатория асбоб-ускуналари яратилган (Смоленск давлат тиббиёт Академияси, Россия), дори воситаларини сифатини назорат қилиш усуллари ишлаб чиқилган (Ҳиндистон илмий институти, Ҳиндистон), қалбакилаштирилган цефалоспорин қатор дори препаратларини аниқлаш учун меъерий ҳужжатлар ишлаб чиқилган (И.М.Сеченов номидаги Москва Давлат Тиббиёт Университети, Россия Федерацияси), антибиотикларнинг микробиологик тозалигини аниқлаш амалга оширилган (Харьков миллий фармацевтика университетида (Украина), антибиотикларнинг янги штамплари ишлаб чиқилган (Перм давлат фармацевтика Академияси (Россия Федерацияси).

Дунёда антибиотикларнинг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш бўйича бир қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, антимикроб таъсирнинг кенг доирасини белгилаш, юқори самарадорлиги ва ножўя таъсирларни аниқлаш, замонавий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, фармакопёявий сифат кўрсаткичларини аниқлаш

²Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content ва бошқа манбалар асосида шакллантирилган

ва стандартлаш, уларнинг янги хосилаларини ишлаб чиқиш ҳамда барқарорлигини ошириш йўллари излаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Цефалоспорин қатор субстанциялар ва дори воситаларини стандартлаш ва сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш устида хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан тадқиқот ишлари олиб борилган.

Дунё бўйлаб қалбаки дориларни аниқлаш ва антибиотиклар сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш ишлари олиб борилмоқда. Хусусан, Лебедева Н.Н., Дорофеев В.Л., Арзамасцев А.П., Коновалов, А.А., Рейхарт Д.В., Голубева М.В., Шохин И.Е., Кузина В.Н., Stadalius M.A., Gold H.S., Snyder L.R., John D.T., James H.J., Thrupp L.D., Reeves D.S., Philips I., Williams J.D., Wise R., Kramer J., Kirshbaum A., Lalitha M.K., Manayani D.J., Priya L., Jesudason M.V.

Республикамиз оимлари А.Н. Юнусходжаев, Қ.А.Убайдуллаев, Н.Б. Саидкаримова томонидан антибиотиклар гуруҳига мансуб дори воситаларини сифатини назорат қилишда спектроскопия усулларини ўрганиш ишларига алоҳида эътибор қаратиш лозим; А.С. Темиров-цефалоспорин антибиотикларининг сифатини назорат қилишда спектрометрик таҳлил усуллари; А.А. Жўраева, К.Ш. Мухитдинова-цефалоспоринлар таҳлилида УБ-ва масс-спектрал детекторларни қўллаш; И.Н. Маҳмудова, А.Ф. Дусматов -цефтриаксоннинг турли келиб чиқадиган дори моддаларида бўлиши мумкин бўлган полиморфизми бўйича тадқиқотлар олиб борилди. Тадқиқотлар натижасида цефалоспорин антибиотикларининг сифатини назорат қилишнинг янги усуллари ишлаб чиқилди.

Ушбу диссертацияда цефалоспорин антибиотикларининг стандартлаштириш ва сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқотлари Тошкент фармацевтика институтининг «Фармацевтика ва токсикологик таҳлил усулларини такомиллаштириш» илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади цефалоспорин қатор антибиотик дори воситаларининг назорат қилиш ва стандартлаш учун илмий асосланган замонавий таҳлил усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

дори воситаларининг сифатини баҳолаш бўйича хориж ва миллий меъёрий ҳужжатларнинг талаблари даражасини ўрганиш, уларнинг сифатини баҳолаш усулларининг ривожланиш тенденцияларини аниқлаш ва ахборот-таҳлилий тадқиқотлар асосида ҳозирги талаблар даражасига мувофиқ услубий тизимли ёндашувни таклиф қилиш;

ИК- ва УБ-спектрофотометрия усулларини турли ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилган цефалоспоринлар таҳлилида қўллаш;

цефалоспоринларни хроматографик характеристикасини ЮҚХ, ЮССХ, ЮССХ-МС ва ГСХ усуллари ёрдамида ўрганиш;

«Витаксон», «Интралин» ва «Цеффастр» инъекцион эритмасини тайёрлаш учун кукун дори препаратларига КФМ тузиш;

СФ ва ЮССХ усуллар ёрдамида цефалоспоринлар миқдори аналитик усуллари валидациялаш;

цефалоспоринларнинг турғунлигини ва сақлаш муддатларини аниқлаш; дори воситалари сифатини назорат қилиш учун қўлланиладиган стандарт намуналаридан фойдаланишни тартибга солишнинг услубий асосларини шакллантириш ва норматив ҳужжат яратиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида цефалоспоринлар гуруҳига кирувчи цефтриаксон, цефазолин, цефотаксим натрийли тузларининг дори моддалари, дори препаратлари ва стандарт намуналардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг предмети унифицирланган таҳлил усуллари ишлаб чиқиш, цефалоспоринларни хроматографиялашнинг оптимал шароитларини танлаш, «Витаксон», «Интралин» ва «Цеффастр» дори препаратлари учун КФМ ишлаб чиқиш, СФ ва ЮССХ усуллари ёрдамида цефалоспоринларнинг миқдори аналитик услубларини валидациялаш; цефалоспорин қатор дори препаратларни турғунлиги ва сақлаш муддатларини аниқлаш, ҳамда амалиётга татбиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Цефалоспорин қатор дори моддалари ва препаратларини тегишли МХ бўйича стандартлаш ва сифатини назорат қилиш мақсадида «чинлигини аниқлаш» кўрсаткичи спектрал усуллар (ИҚ, УБ-спектрофотометрия) ёрдамида амалга оширилди; УБ-спектрофотометрия, ЮҚХ, ЮССХ ва ЮССХ-МС усулларида «Ёт аралашмаларни аниқлаш» ва «Миқдорий таҳлил» сифат кўрсаткичларини аниқлашда фойдаланилди; дори воситаларини тозалигини аниқлаш мақсадида «Қолдиқ органик эритувчилар» кўрсаткичини аниқлашда ГСХ усулидан фойдаланилди.

Тадқиқотларнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор турли корхоналарда ишлаб чиқариладиган цефалоспорин қатор дори препаратларининг ИҚ спектрлари атласи тузилган ва ИҚ-спектрларнинг интерпретацияланиб, қаттиқ фазада цефалоспорин молекулаларининг цвиттерион кўринишида мавжуд бўлиши асосланган;

цефалоспоринларнинг УБ-спектрларига эритувчилар ва муҳитнинг рН таъсири, цефалоспорин дори моддалари ва дори препаратларини УБ спектрофотометрия ёрдамида чинлиги аниқланган ва миқдорий таҳлил усули ишлаб чиқилган ҳамда турли шароитларда олинган цефалоспоринларнинг УБ-спектрлари атласи тузилган;

дори моддалари ва дори воситаларининг таҳлили учун ЮҚХ, ЮССХ ва ЮССХ-МС усуллари ишлаб чиқилган ҳамда цефалоспоринларни кўрсатилган усулларда таҳлилин олиб бориш учун кўзгалувчан фазалар таъсири аниқланиб, фойдаланиш имкони мавжудлиги исботланган;

илк бор цефалоспоринлар сифатини назорат қилиш учун унифицирланган услублари, жумладан чинлигини аниқлашда ЮҚХ усули,

ёт аралашмаларни аниқлаш ва миқдорий таҳлили учун ЮССХ ва ЮССХ-МС усуллари ишлаб чиқилган;

ГСХ усули учун хроматографиялаш шароитлари ва намунани тайёрлаш талаблари асосланган ҳамда «Ацетон», «дихлорметан», «этанол», «метанол», «N,N-диметиланилин», «2-этилгексан кислота» ва «триэтиламин» каби қолдиқ эритувчиларни аниқлаш усуллари ишлаб чиқилган;

ИК спектроскопия, хроматография усуллари ва сифат реакциялар ёрдамида қалбакилаштирилган дори воситаларини аниқлашнинг комплекс ёндашиш тамойиллари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Витаксон», «Интралин» ва «Цеффастр» инъекцион эритмасини тайёрлаш учун кукун препаратларига КФМ ишлаб чиқилган;

цефалоспоринлар миқдорини аниқлаш СФ ва ЮССХ ёрдамида аналитик усуллари валидацияланиб ҳамда унинг оптимал шароитлари топилиб, баённомаларнинг янги кўриниши ишлаб чиқилган;

цефалоспорин қатор дори препаратлари учун турғунлиги ва сақланиш муддати белгиланган;

илк марта «Витаксон», «Интралин» ва «Цеффастр» инъекцион эритма тайёрлаш учун кукун каби дори воситаларини таҳлил қилишнинг замонавий усуллари сифат назоратида қўллашни назарий ва экспериментал асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси замонавий математик статистик таҳлил усуллари, физик-кимёвий, фармакологик текширувлар асосида тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида апробациядан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларини илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор Ўзбекистон Республикасида МЧЖ «Jurabek Laboratories» корхонаси томонидан ишлаб чиқарилаётган «Витаксон», «Интралин» ва «Цеффастр» инъекцион эритмасини саноат шароитида ишлаб чиқариш имкониятини яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган маълумотлар асосида инъекцион эритмасини тайёрлаш учун кукун препаратларини чинлигини, тозаллигини ва миқдорини аниқлаш мақсадида замонавий таҳлил усуллари ЮССХ-МС и ГСХ таклиф этилди ва КФМ ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланиб, цефалоспоринларнинг миқдорини аниқлаш учун ишлаб чиқилган СФ ва ЮССХ услублари валидация кўрсаткичларини аниқлаш учун хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Цефалоспорин қатор дори воситаларини стандартлаш ва сифатини назорат қилиш усуллари ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан «Витаксон» 0,5 ёки 1,0 г (КФМ 42 Уз-16327128-0760-2014), «Интралин» 0,5 ёки 1,0 г (КФМ 42 Уз-16327128-0761-2014), «Цеффастр» 0,5 ёки 1,0 г инъекцион эритмасини тайёрлаш учун кукунларга (КФМ 42 Уз-16327128-0762-2014) тиббиётда қўллашга рухсат берилган. Натижада нисбатан безарар, арзон ва юқори самарали цефалоспоринларни ишлаб чиқариш имконини берган;

цефалоспорин қатор антибиотиклар таҳлилида ишлатиладиган аналитик усуллари валидацион кўрсаткичларга оид кўрсатмаларнинг мастер-режа ва протоколларни тузиш асосида «5510500-фармация» бакалавриат таълим йўналиши бўйича «Дори воситаларини ишлаб чиқариш валидацияси» ўқув қўлланмаси ишлаб чиқилган (Гувоҳнома, №26-108). Натижада бакалаврларнинг стандартлаш соҳасидаги билимларини бойитиш ва мустаҳкамлаш имконини берган;

цефалоспорин қатор антибиотиклар сифатини назорат қилиш ва стандартлаш асосида олиб борилган тадқиқотлар ва қўлланилган замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари Фармация тармоғини ривожлантириш агентлиги ДАКнинг Ўзбекистон Республикасининг Миллий фармакопеясининг II бўлимига киритилиши ҳақида қарор олинган (Фармация тармоғини ривожлантириш агентлиги ДАКнинг 2019 йил 2 декабрдаги 25-01/3142-сонли хати). Натижада цефалоспорин қатор дори воситаларининг таҳлилин олиб бориш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 6 та республика илмий- амалий анжуманлар, ҳамда амалий ва инновацион лойиҳаларнинг ҳисоботларида маъруза кўринишида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.

Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик (DSc) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, тўққизта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожлаништиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга

жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

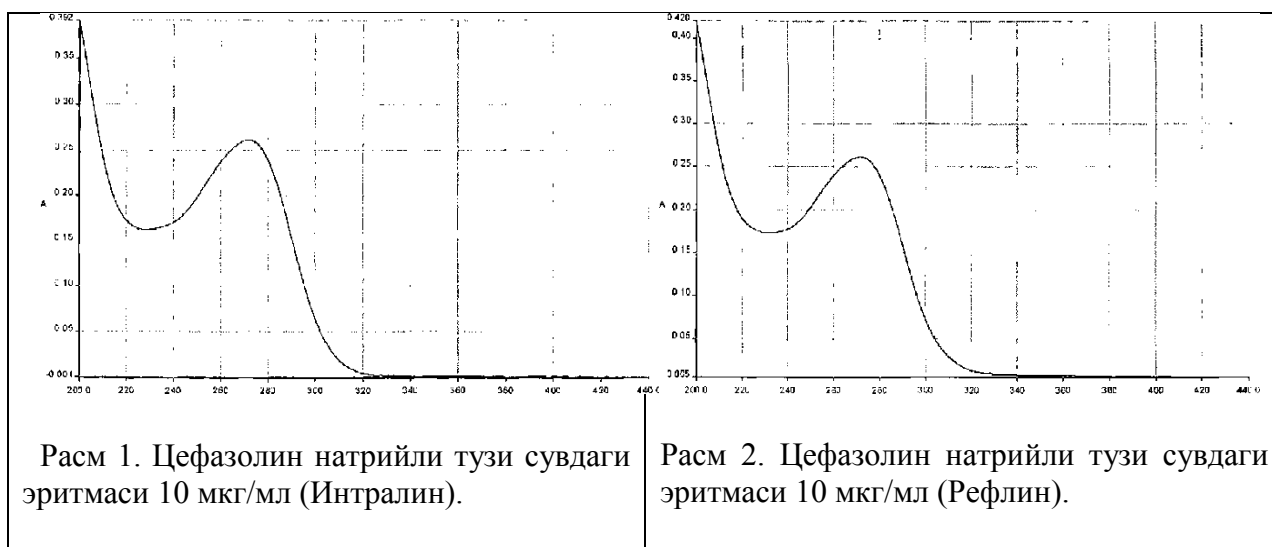
Диссертациянинг биринчи бобида адабиёт маълумотлари таҳлили асосида цефалоспоринларнинг тиббиётда қўлланилиши, номенклатураси, тузилиши ва хусусиятлари баён этилган. Фармакопейвий таҳлил ўтказилиб, цефалоспорин қатор дори воситаларнинг сифатини назорат қилиш усуллари аниқланди.

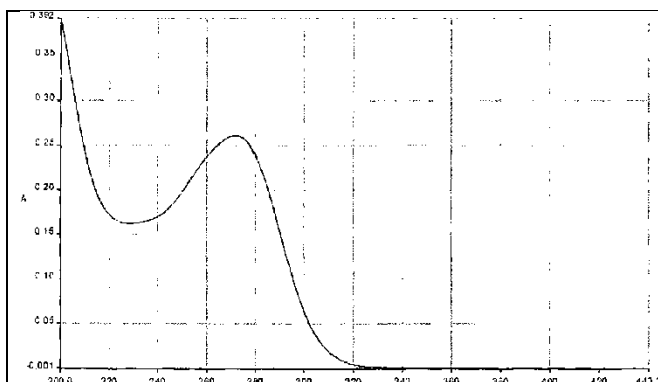
Диссертациянинг “Тадқиқотларда қўлланилган усуллари таснифи” деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари, объектлари, асбоб – ускуналар, фойдаланилган реактивлар, андоза (стандарт) моддалар, эритмаларнинг тайёрланиши, тадқиқот усуллари келтирилган.

Диссертациянинг учинчи боби “**Цефалоспорин қатор дори воситаларини ИҚ спектроскопия усули билан таҳлили**” га бағишланган. Цефалоспорин қатор дори воситаларнинг ИҚ-спектроскопия усули ёрдамида чинлигини аниқлаш услублари ишлаб чиқилди, ҳамда цефалоспорин қатор дори моддалари ва дори воситалари учун ИҚ- ва Раман спектрлар атласи тузилди.

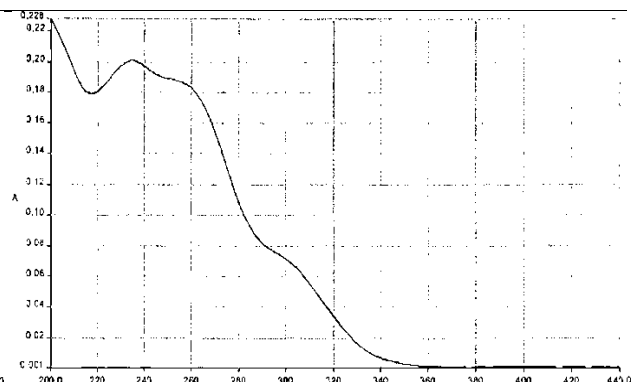
Диссертациянинг тўртинчи боби “**Цефалоспорин қатор дори воситаларини УБ-спектроскопия усули билан таҳлили**” га бағишланган. Цефалоспоринларнинг турли эритувчилардаги спектрал характеристикалари ўрганилди, УБ-спектрофотометрия усули ёрдамида дори модда ва дори воситаларнинг чинлиги аниқлаш усуллари ишлаб чиқилди, цефалоспоринларнинг стандарт УБ спектрлари атласи тузилди.

1-5 расмларда цефазолин натрийли тузи ҳамда цефотаксим натрийли тузини сақлаган турли корхоналарнинг дори препаратлар УБ-спектрлари келтирилган.

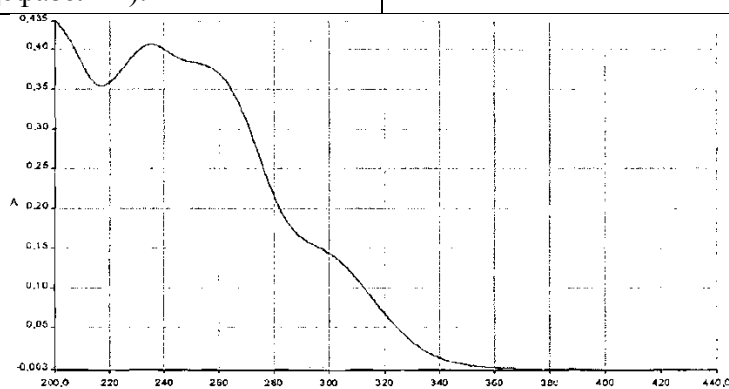




Расм 3. Цефазолин натрийли тузининг сувдаги эритмаси 10 мкг/мл (Цефазолин).



Расм 4. Цефотаксим натрийли тузининг сувдаги эритмаси 5 мкг/мл (Цеффаг).



Расм 5. Цефотаксим натрийли тузининг сувдаги эритмаси 10 мкг/мл (Цефотоксим-Лек).

Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, экстрагент сифатида сув ишлатилганда асосий таъсир этувчи модда тўлиқ ажралиб чиқиши кузатилади, бу эса УВ-спектрофотометрия усулида чинлигини аниқлаш имконини берди.

Бешинчи боб **“Цефалоспорин қатор дори воситаларини ТСХ усули билан таҳлили”** га бағишланган. Цефалоспоринларнинг таҳлили ЮҚХ усули келтирилган, бу усул фармакопейвий таҳлилда дори препаратларининг чинлигини ва тозаллигини аниқлашда кенг қўлланилади.

Бошқа аналитик усуллардан фарқли равишда, ЮҚХ усули экспресс-таҳлил усулларига киради, шунинг учун хорижий давлатда ЮҚХ усули қалбакилаштирилган дори препаратлар скрининги экспресс-таҳлилида кенг қўлланилади. Цефалоспоринларнинг юқори самарали ва таъсирининг кенг спектрини ҳисобга олган ҳолда, энг кўп қалбакилаштириладиган дори воситалар қаторига киради.

Куйидаги бўлимда цефалоспорин қатор дори воситаларнинг ЮҚХ усули ёрдамида чинлигини аниқлаш услублари ишлаб чиқилган. Бунда асосан ЮҚХ усулида фойдаланиладиган ускуналарга, шу билан бирга Россияда ишлаб чиқарилган хроматорграфик пластинкаларга урғу берилди.

Сорбентнинг юққа қатламида кечадиган хроматографик жараёнлар ҳақидаги замонавий тасаввурига кўра, аниқланаётган модда доғининг R_f қиймати 0,2 дан кам ва 0,8 дан кўп бўлмаслиги зарур. Акс ҳолда тизимнинг селективлиги кескин бузилади ва шунга мос равишда чинлигини аниқлаш ишончилиги камаяди. Оптимал қиймат 0.5 га тенг.

Таҳлилни олиб бориш жараёнида ЮҚХ усули учун характерли боғлиқлик кузатилди: кўзгалувчан фазанинг кутблилигини ортиши билан цефалоспоринларнинг кўзгалувчанлиги ортиб борди.

Цефураксим ва цефтриаксон доғларини ёйилиб кетиш эффектани камайиши учун ўзгалувчан фаза таркибига 25% аммиак эритмаси қиритилиши кераклиги кўрсатди.

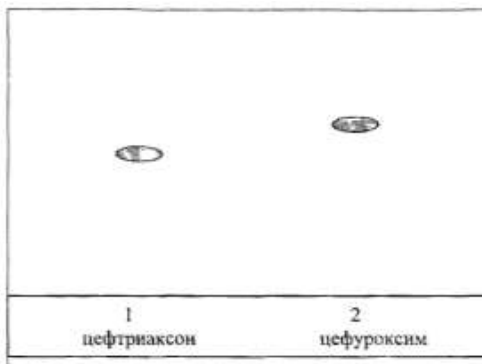
Бир нечта кўзгалувчан фазалар кўриб чиқилди ва барча цефалоспоринларни ажратиш учун ишлатилди, энг муваффақиятсиз ҚФ деб циклогексан: гексин: триэтиламин деб топилди, чунки барча доғлар бошланғич старт чизиғида қолди.

Натижада цефтриаксон ва цефураксим таҳлили учун энг оптимал ҚФ таркиби танлаб олинди: ацетон:пропил спирти:25% аммиак (6,5 : 16 : 6,5). Цефалоспорин доғларининг қиймати 0,5 - 0,65 оралиғида.

6-8 расмда хроматограммаларнинг схематик кўриниши келтирилган.

Фаза диэлектрик ўтказувчанлигининг аниқланган ўртача қиймати ҳисобланди, бунда ҳар бир эритувчи миқдори инобатга олинди.

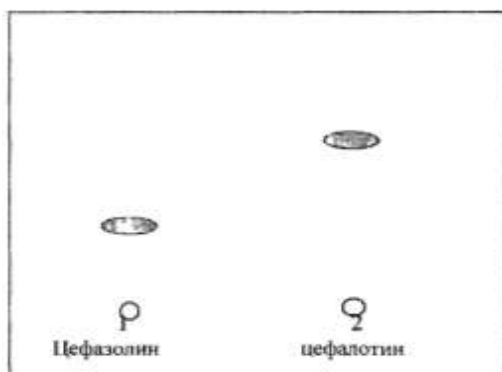
$$X_{\text{ўрт}} = 20,7 * 0,22 + 19,7 * 0,55 + 78,3 * 0,22 = 32,6$$



Расм 6. Цефтриаксон ва цефураксим натрийли тузлари дори моддаларининг ацетон: пропил спирти: 25% аммиак (6,5 : 16 : 6,5) кўзгалувчан фазадаги ЮҚХси.

1. Цефтриаксон ($R_f = 0,59$); 2. Цефураксим ($R_f = 0,63$).

Цефазолин ва цефалотин дори препаратлари учун куйидаги таркибли кўзгалувчан фаза танлаб олинди: ацетон - этилацетат – музлатилган сирка кислотаси (11 : 9 : 9).



Расм 7. Цефазолин ва цефалотин натрийли тузлари дори моддаларининг ҚФ ацетон - этилацетат – музлатилган сирка кислотаси (11 : 9 : 9) даги ЮҚХси

1. Цефазолин ($R_f = 0,53$); 2. Цефалотин ($R_f = 0,78$).

Фаза диэлектрик ўтказувчанлигининг аниқланди ўртача қиймати ҳисобланди, бунда ҳар бир эритувчи миқдори инобатга олинди.

$$X_{cp} = 6,02 * 0,38 + 20,7 * 0,31 + 6,15 * 0,31 = 10,61$$

Цефотаксим учун ҚФ: этилацетат - ацетон – музлатилган сирка кислотаси - сув (15:6:6:3).



Расм 8. Цефотаксим натрийли тузи дори моддасининг ҚФ даги этилацетат - ацетон – музлатилган сирка кислотаси - сув (15:6:6:3) ЮҚХси.

1. Цефотаксим натрийли тузи ($R_f = 0,56$).

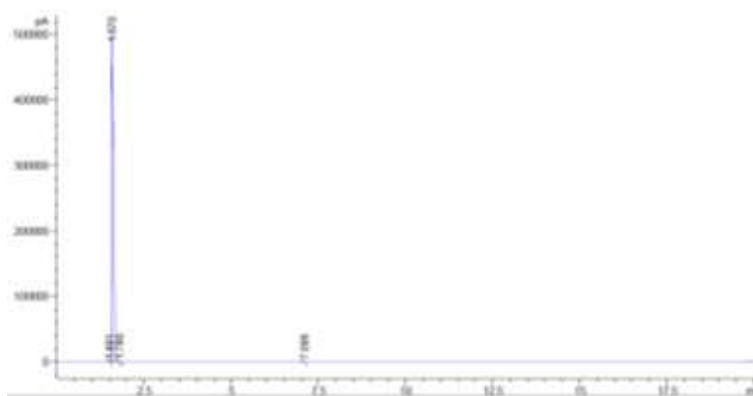
Фаза диэлектрик ўтказувчанлигининг аниқланган ўртача қиймати ҳисобланди, бунда ҳар бир эритувчи миқдори инобатга олинди.

$$X_{ўрт} - 6,02 * 0,5 + 20,7 * 0,2 + 6,15 * 0,2 + 78,3 * 0,1 = 16,21.$$

Шуни айтиб ўтиш керакки, ҚФ таркибига 25% аммиак эритмаси кўшилганда доғларнинг ёйилиб кетиш эффекти йўқолади.

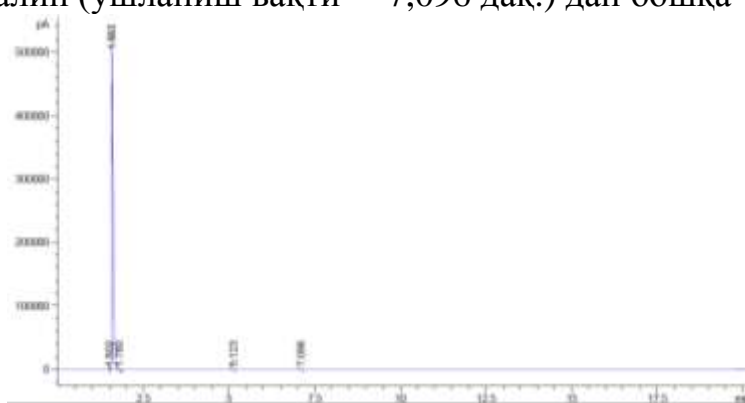
Олтинчи боб “Цефалоспорин қатор дори воситаларини ГСХ усули билан таҳлили” бағишланган бўлиб, бу ерда ГСХ усулини қўллаган ҳолда, цефалоспорин гуруҳ дори препаратларининг унифицирланган услуби ишлаб чиқилди. Бунда дори моддалар ва дори препаратлардан намуна тайёрлаш услуби оптималлаштирилди; қолдиқ органик эритувчилар: цефалоспоринлар таркибида ацетон, метанол, дихлорметан, этанол, триэтиламин, 2-этилгексановая кислота и N,N-диметиланилинларни аниқлашда хроматографиялаш шароитлар яхшиланди (сорбент, устун параметрларини танлаш, детекторнинг ҳарорат режими ва киритилиш блоки, намуна ҳажми ва б.); хроматографик системани яроқлилиги баҳоланди.

Ишлаб чиқилган услуб бўйича N,N – диметиланилиннинг таҳлили бажарилди. Қуйидаги тартиб бўйича хроматографиялаш амалга оширилди: бланк, стандарт ва текширилувчи намуналар.



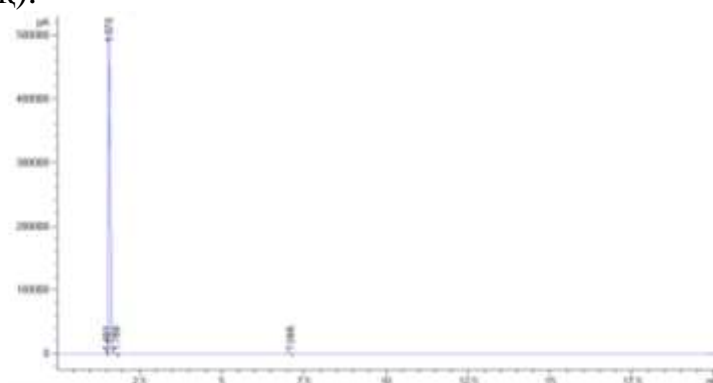
Расм 9. Бланк эритмасининг хроматограммаси.

Хроматограммада кўриниб турибдики, циклогексан чўққиси (циклогексаннинг ушланиш вақти– 1,570 дақ.) билан биргаликда ички стандарт нафталин (ушланиш вақти – 7,096 дақ.) дан бошқа чўққилар йўқ.



Расм 10. Стандарт эритмасининг хроматограммаси.

Хроматограммада циклогексан чўққиси (ушланиш вақти – 1,565 дақ.), N,N – диметиланилин (ушланиш вақти – 5,123 дақ.) ва нафталин (ушланиш вақти – 7,096 дақ.)

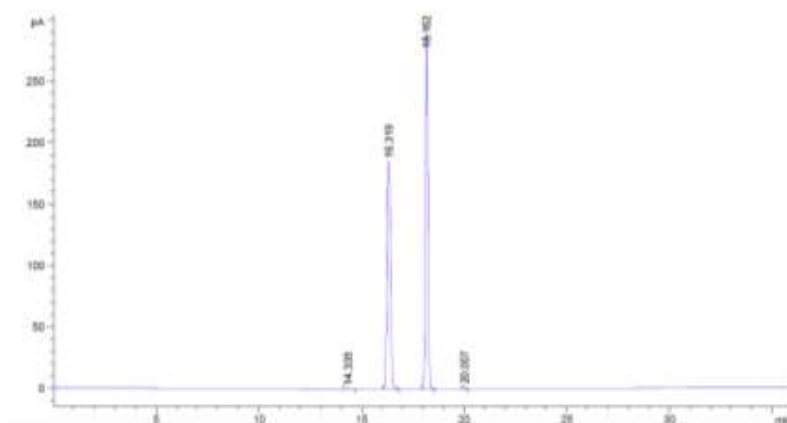


Расм 11. Текширилувчи эритма хроматограммаси.

«Витаксон» препаратининг хроматограммасида N,N – диметиланилин аниқланмади.

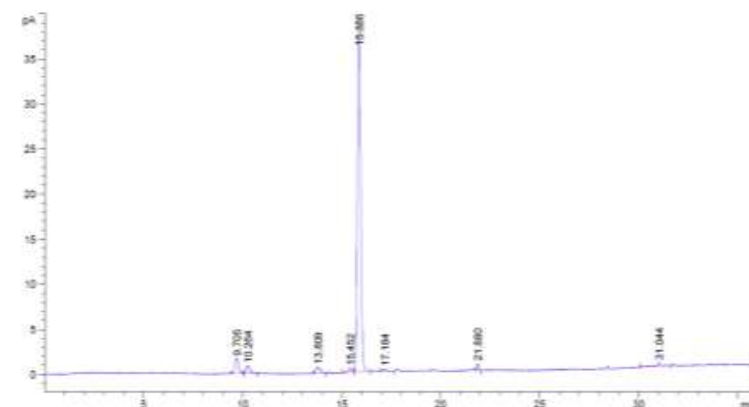
Қолдиқ органик эритувчилар (дихлорметан, ацетон) миқдорини аниқлаш учун тажриба ГСХ усули ёрдамида олиб борилди. Бунинг учун, 1 мл буғли фаза препарат эритмаси ҳамда III стандарт эритмалари кетма-кет аланга-ионизацион детектори билан жиҳозланган HeadSpace газ хроматографида олиб борилди. Ҳар битта эритма учун камида 3 та хроматография олинди.

Ацетон ва дихлорметан миқдорий таҳлил усули ишлаб чиқилган услуб орқали олиб борилди. Хроматографиялаш кетма-кет стандарт ва текширилувчи намунаси бўйича амалга оширилди.



Расм 12.Стандарт эритмасининг хроматограммаси

Хроматограммадан кўриниб турибдики, 1 чўққи ацетон (ушланиш вақти 16,319 дақ.), 2 чўққи эса дихлорметанга (ушланиш вақти – 18,162 дақ.) мос келди.



Расм 13. Текширилувчи эритманинг хроматограммаси.

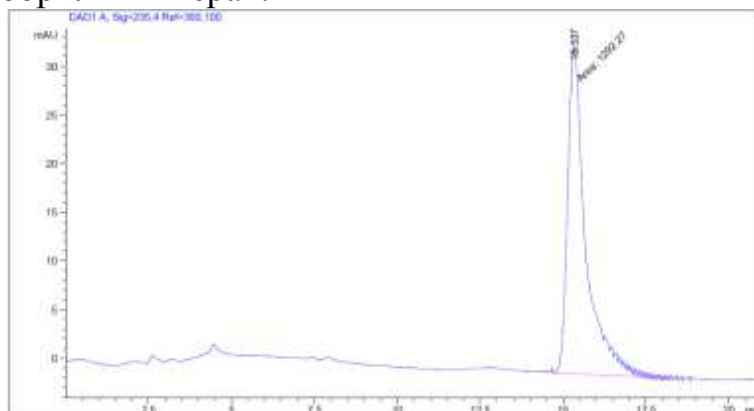
«Интралин» препарати хроматографияланганда, дихлорметан аниқланмади, ацетон эса (ушланиш вақти – 15,886 дақ.) 0,0102% ташкил қилди.

Еттинчи боб **“Цефалоспорин қатор дори воситаларини ЮССХ усули билан таҳлили” деб номланиб**, цефалоспоринларнинг ЮССХ ва ЮССХ-МС усулларида таҳлили келтирилган.

Замонавий фармакопеевий таҳлилида дори воситаларининг чинлигини, тозаллигини, ҳамда миқдорини аниқлашда хроматографик усуллардан кенг фойдаланилади. Қуйидаги усуллар цефалоспорин қатор дори моддалари ва препаратларини таҳлилида ҳам кенг қўлланилади. Цефалоспорин қатор дори воситаларининг таҳлили учун Фармакопееда келтирилган услубларда намуна тайёрлаш, хроматографиялаш шароитлари, хроматографик системанинг яроқлилиги учун турли мезонлар қўлланилиб олиб борилади.

Оптимал ушланиш параметрларни олиш учун ҚФ рН қимати яратилди, бунда ҳосил бўлган доғларни ёйилиб кетишини олдини олиш учун модда молекулалари асосан бир ионли шаклда бўлиши керак.

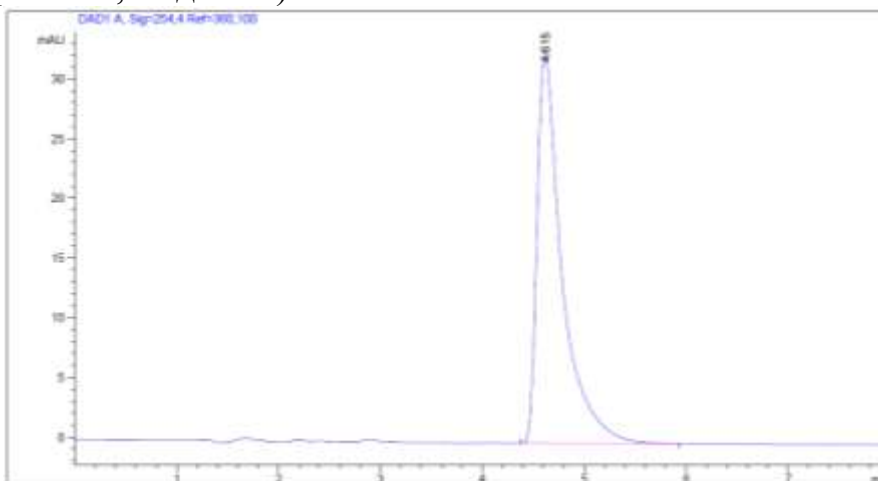
Стандарт устун фазасида рН қиймати 8,5 дан катта бўлган ҚФ дан фойдланиб бўлмаслигини инобатга олиб, ҚФ кучсиз кислотали рН қийматида олиб борилиши керак.



Расм 14. Цефатоксим натрийли тузи эритмасининг ҚФ ацетонитрил – буфер эритма 50:50 даги хроматограммаси.

рН қийматини стабиллаштирмасдан ҚФ сифатида ацетонитрил-буфер эритмаси қўлланилганда иккиланиш (цефтриаксон, цефазолин) ёки ҳатто кичик ушланиш вақтида ҳам чўққиларнинг ноаниқлаги – емирилиши, яъни ацетонитрил миқдори юқори бўлиши кузатилади (расм 14). Бу шароитда цефотаксим учун самарадорлиги 500 т. т., симметрия омили-5.2 га тенг бўлиб, бу мутлақо номақбулдир.

ҚФ ацетонитрил - фосфат буфер (рН 5,0) чўққилар параметрлари яхшиланади (расм 15, жадвал 1).



Расм 15. Цефтриаксон натрийли тузининг ҚФ ацетонитрил – фосфат буфер (рН 5,0) 50:50 даги хроматограммаси

Бундай шароитда самарадорлик 2000-4000 т. т. ни ташкил этди, симметрия омили-2.0 дан ошмади. Бирок, бу қийматлар 10 мкг / мл (устунга 0,2 мкг юкланди) синов эритмаси концентрацияси олинган. Маълумки, концентрация ошганда самарадорлик одатда тушиб кетади ва чўққиларнинг симметрияси ёмонлашади. Бундай шароитда эришилган самарадорлик нисбатан юқори. Бирок, чўққиларнинг симметрияси ҳали ҳам етарли эмас. Шунинг учун юқори концентрациялар текширилмади.

**Цефалоспоринлар чўкқилар параметрлари ҚФ ацетонитрил -
фосфат буфер (рН 5,0)**

Дори моддаси	t_R , мин	N, т.т.	A_S
Цефтриаксон натрий	5,2	3600	1,78
Цефазолин натрий	10,1	3900	1,89
Цефотаксим натрий	15,2	3200	1,62

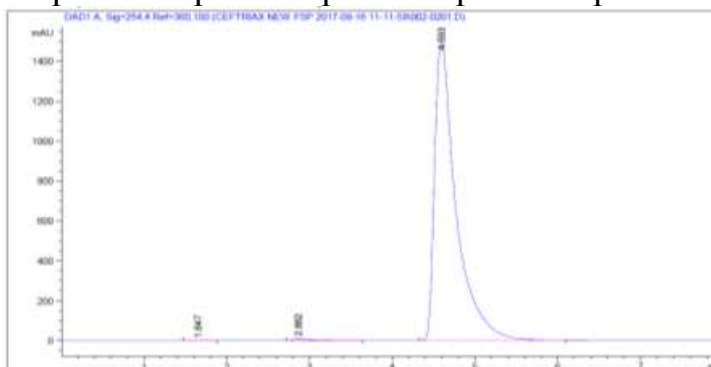
Олиб борилган тадқиқотлар жараёнида қуйидаги кўрсаткичлар ўрганилди

- ацетонитрил –тетрадециламмоний бромид эритмаси (2,0 мг/мл) ва тетрагептиламмоний бромид (2,0 мг/мл) – 0,067 М фосфат буфер эритмаси – цитрат буфер эритмаси рН 5,0 (50:44:5,5:0,5 цефтриаксон учун);

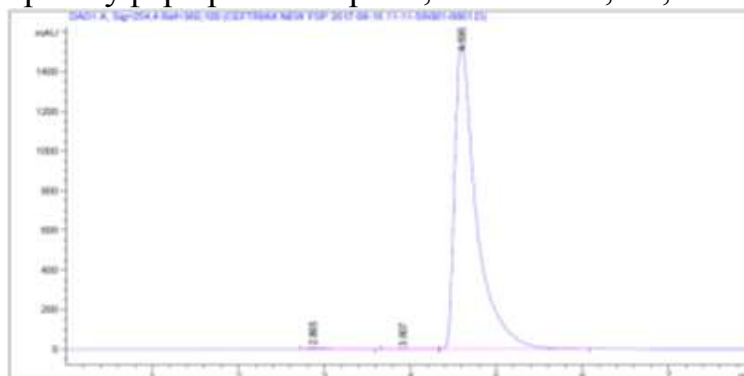
- ацетонитрил –тетрадециламмоний бромид эритмаси (2,0 мг/мл) – цитрат буфер эритмаси рН 5,0 (30:60:10 цефтриаксон учун);

- ацетонитрил –тетрагептиламмоний бромид эритмаси (4,0 мг/мл) – 0,067 М фосфат буфер эритмаси – цитрат буфер эритмаси рН 5,0 (50:44:5,5:0,5 цефтриаксон учун).

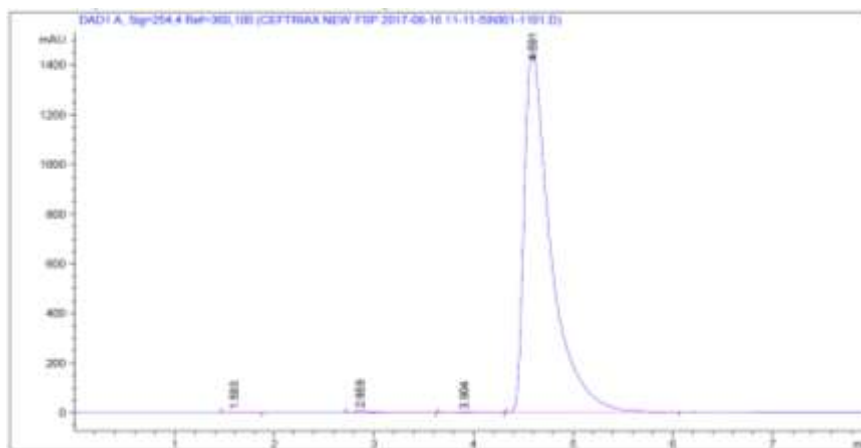
16-18 расмларда 300 мкг/мл концентрацияларда 3 хил ҚФларда цефтриаксон эритмаларининг хроматограммалари келтирилган



Расм 16. Цефтриаксон эритмасининг хроматограммаси (300 мкг/мл) ҚФ ацетонитрил – тетрадециламмоний бромид (2,0 мг/мл) ва тетрагептиламмоний бромид (2,0 мг/мл) – 0,067 М фосфат буфер эритмаси – цитрат буфер эритмаси рН 5,0 = 50:44:5,5:0,5.



Расм 17. Цефтриаксон эритмасининг хроматограммаси (300 мкг/мл) ҚФ ацетонитрил – тетрадециламмоний бромид эритмаси (2,0 мг/мл) – цитрат буфер эритмаси рН 5,0 = 30:60:10.

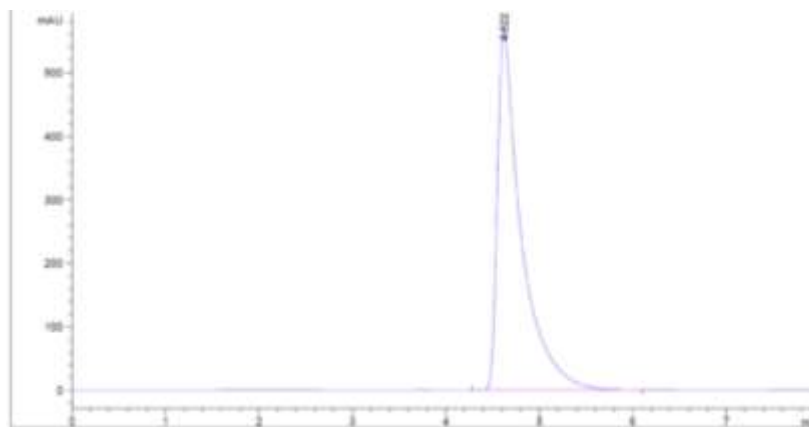


Расм 18. Цефтриаксон эритмасининг хроматограммаси (300 мкг/мл) ҚФ ацетонитрил – тетрагептиламмоний бромид эритмаси (4,0 мг/мл) – 0,067 М фосфат буфер эритмаси – цитрат буфер эритмаси рН 5,0 = 50:44:5,5:0,5.

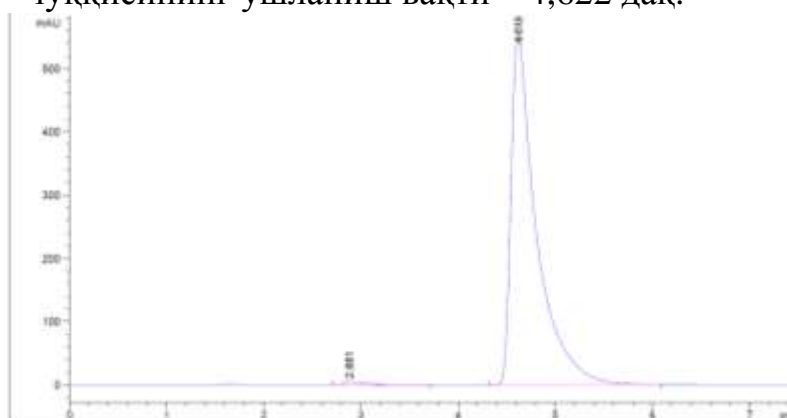
Келтирилган маълумотлардан келиб чиққан ҳолда, шуни кўришимиз мумкинки, тетрадециламмоний бромид ва тетрагептиламмоний бромиддан фойдаланиш цефалоспорин чўққиларининг симметриклигини сезиларли даражада яхшилайти. Бундан ташқари, таҳлил қилинаётган намуна концентрациясини оширганда симметрия ёмонлашти, лекин оз миқдорда. Шуни айтиш мумкинки, ҚФ таркибида тетрадециламмоний бромид ва тетрагептиламмоний бромид бўлса, цефалоспоринларни ЮССХ усулида таҳлил қилиш учун етарлидир, чунки самарадорлик қийматлари 3500 т.т. дан кам эмас ва бу ҚФдан фойдаланганда симметрия омили 1.5 дан 1.8 оралиғида жойлашган.

Шундай қилиб, цефтриаксон ЮССХ усулида таҳлил қилишда ҚФ таркибида тетрадециламмоний бромид ва тетрагептиламмоний бромид бўлганда унумлироқ эканлиги исботланди. Бироқ, бу модификатордан қандай концентрацияда фойдаланиш кераклигини аниқлаш керак, чунки хроматографик параметрлар ҳам, таҳлил қиймати ҳам унга боғлиқ. 1 ва 3 мг/мл концентрацияларда тетрадециламмоний бромид ва тетрагептиламмоний бромид билан ҚФ учун маълумотларни солиштириш қуйидаги хулосалар чиқариш имконини беради: 3 мг / мл концентрацияларда тетрадециламмоний бромид ва тетрагептиламмоний бромид фойдаланиш чўққилар самарадорлиги ва симметриянинг муҳим ўсишига олиб келмайди. Шунинг учун бу бирикмаларни таҳлил қилишда тетрадециламмоний бромид билан ҚФ ва 2 мг/мл концентрацияларда тетрагептиламмоний бромиддан фойдаланиш керак.

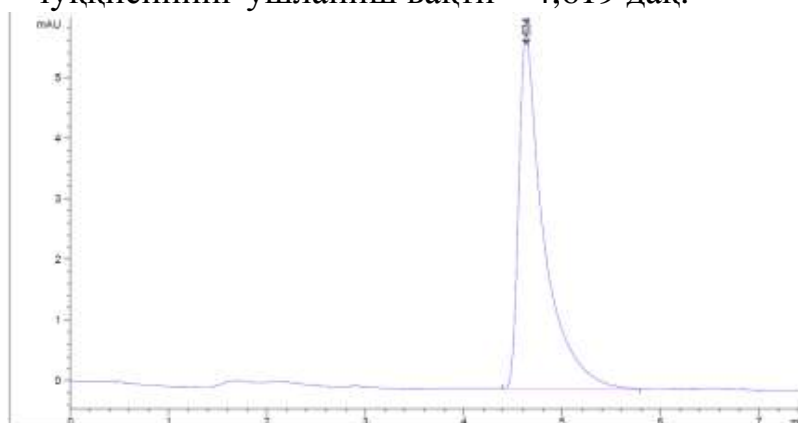
Цефтриаксон натрийнинг миқдорини ва тозаллигини аниқлаш таҳлили ишлаб чиқилган услуб бўйича олиб борилди. Хроматографиялаш кетма – кетлиги қуйидагича олиб борилди: препарат эритмаси, таққословчи эритма (а) ва таққословчи эритма (б)



Расм 19. Стандарт намуна (а) эритма хроматограммаси. Цефтриаксон чўққисининг ушланиш вақти – 4,622 дақ.

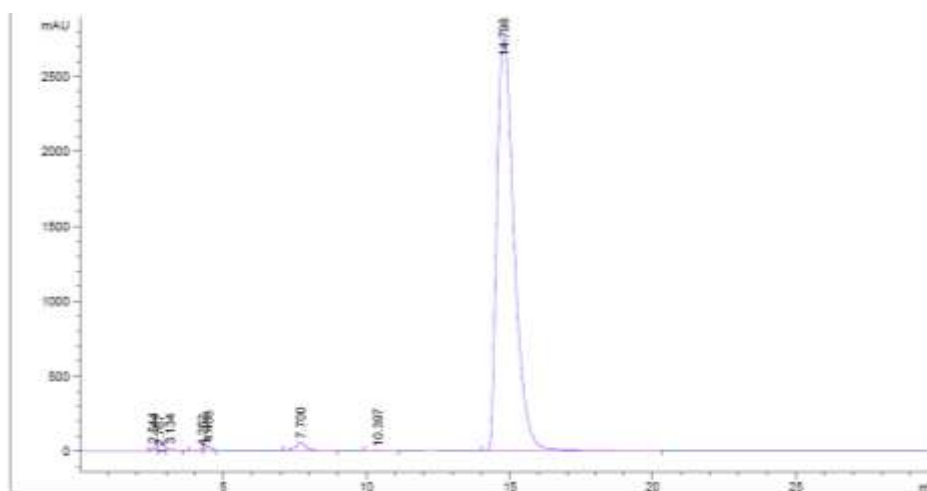


Расм 20. Препарат эритмасининг хроматограммаси. Цефтриаксон чўққисининг ушланиш вақти – 4,619 дақ.

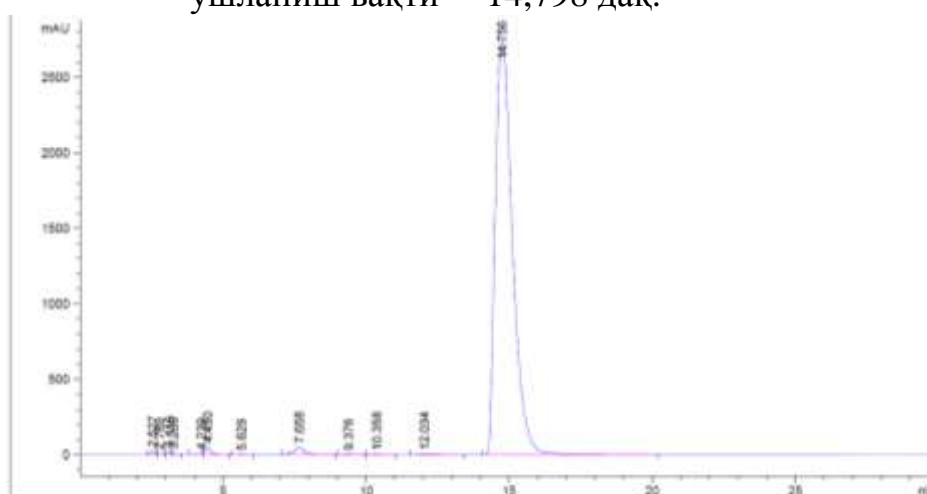


Расм 21. Таққословчи эритмасининг хроматограммаси (с). Цефтриаксон чўққисининг ушланиш вақти – 4,634 дақ.

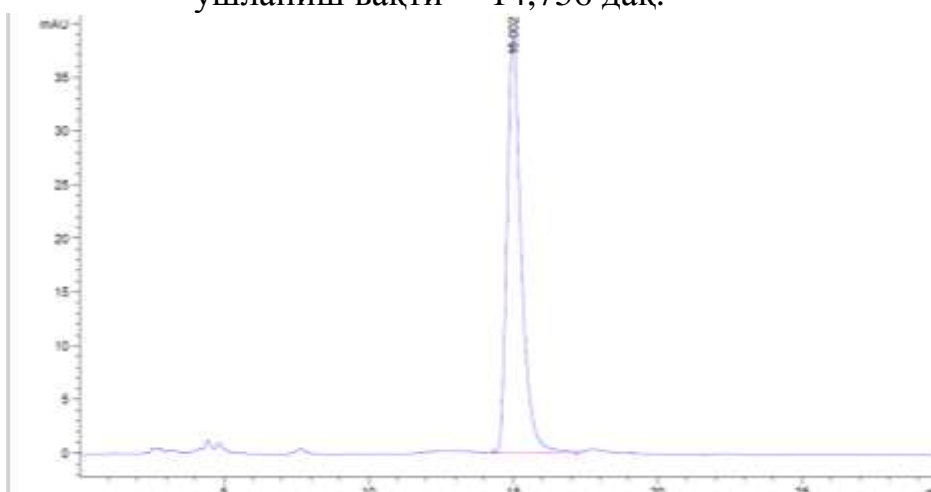
Цефотаксим натрийнинг миқдорини ва тозалигини аниқлаш таҳлили ишлаб чиқилган услуб бўйича олиб борилди. Хроматографиялаш кетма – кетлиги қуйидагича олиб борилди: препарат эритмаси, таққословчи эритма (а) ва таққословчи эритма (б)



Расм 22. Таққословчи эритма хроматограммаси (а). Цефотаксим ушланиш вақти – 14,798 дақ.



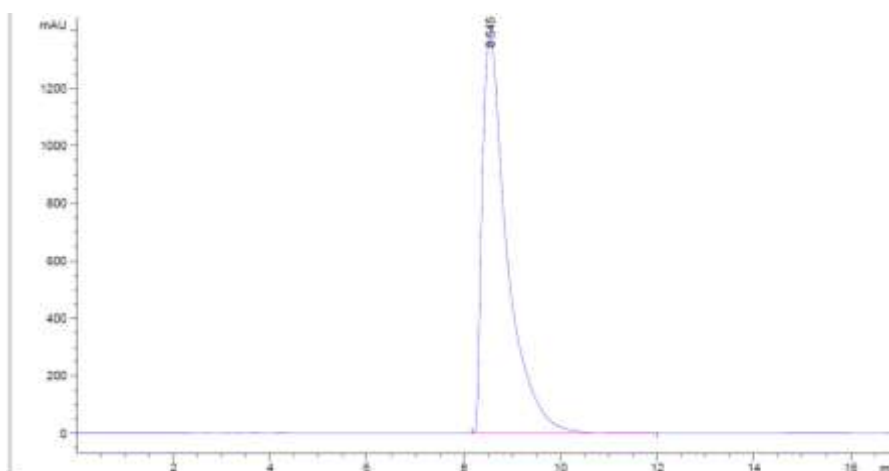
Расм 23. Препарат эритмасининг хроматограммаси. Цефотаксим ушланиш вақти – 14,756 дақ.



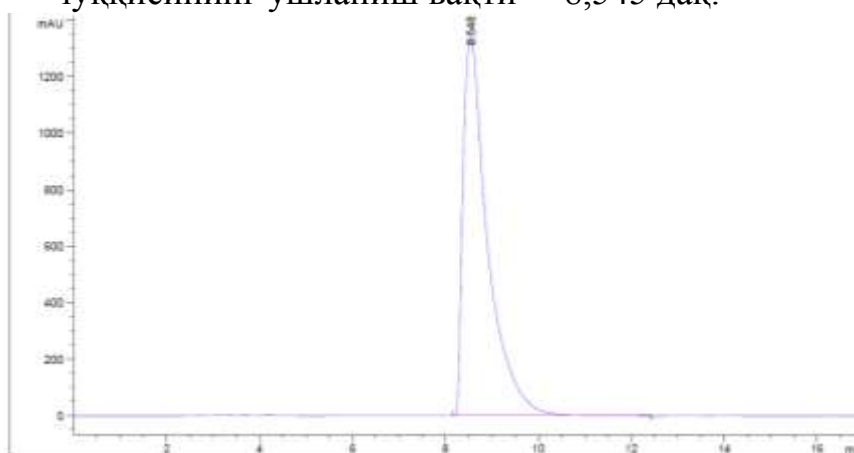
Расм 24. Таққословчи эритма хроматограммаси (б). Цефотаксим ушланиш вақти – 15,002 дақ.

«Интралин» препаратидаги цефазолина натрийни ЮССХ усулида миқдорини аниқлаш

Цефазолин натрий препаратининг таҳлили ишлаб чиқилган услуб бўйича олиб борилди. Хроматографиялаш препарат эритмаси ва таққословчи.



Расм 25. Таққословчи эритма хроматограммаси. Цефазолин чўққисининг ушланиш вақти – 8,545 дақ.



Расм 26. Препарат эритмасининг хроматограммаси. Цефазолин чўққисининг ушланиш вақти – 8,548 дақ.

Саккизинчи боб **“Цефалоспоринларни миқдорини аниқлаш учун қўлланиладиган аналитик услубларни валидацияси”** деб номланиб, цефалоспоринларнинг миқдорини аниқлаш учун қўлланилган услубларнинг валидацияси келтирилган. Аналитик усул валидацияси –услубнинг келтирилган масалаларини ҳал қила олиши тажриба асосидаги исботламасидир.

Ушбу диссертация ишида фармацевтик субстанциялар ва дори препаратларни сифатини назорат қилиш мақсадида аналитик усулларнинг параметрлари регламентланиб, валидацияланган услубларнинг яроқлилиқ мезонлари келтирилган.

Миқдорий аниқлаш усуллари, шу жумладан ёт аралашмаларни аниқлаш усуллари ва миқдор чегарасини аниқлаш усуллари валидацияланди. Чинликни аниқлаш усуллари спецификлигини тасдиқлаш мақсадида валидацияланади.

Аналитик услубнинг валидация жараёни қуйида келтирилган параметрлар бўйича олиб борилиб, улар тавсияларга кўра танлаб олинади:

- спецификлиги (specificity);
- аниқланиш чегараси (detection limit);
- миқдорий таҳлил чегараси (quantitation limit);

- аналитик соҳа (range);
- чизиқлиги (linearity);
- тўғрилиги (trueness);
- прецизионлиги (precision);
- барқарорлиги (robustness).

Цефалоспоринларни СФ усулида миқдорий таҳлилининг валидациялаш.

Диссертация ишининг натижасига кўра цефалоспорин дори воситаларининг СФ усулида миқдорини аниқлаш услублари ишлаб чиқилди ва валидацияланди. Валидация усулнинг аниқланиш тартибига кўра чизиқлиги, тўғрилиги ва УБ-спектрофотометрик усуллари бўйича препаратлар миқдорини аниқлашда тўғри келиши аниқланди ва тасдиқлаш тартибини баҳолаш учун ёндашувлар тавсия этилди

Тадқиқотлар олиб бориш шароитлари: хона харорати 25⁰С дан ошмаган ҳолда, намлик 65% дан ошмаган ҳолда.

Спектрлар 200 до 760 нм тўлқин узунлигида ўлчанди. Таққослаш эритма сифатида тегишли эритувчи ишлатилди.

Усулнинг спецификлиги эритувчидаги стандарт модданинг қиймати билан таъсир этувчи модда ва дори препаратларини таққослаб аниқланади.

Усулнинг чизиқлигини аниқлаш мақсадида камида текширилувчи эритма 5 та суюлтириш (концентрация)да таҳлил қилинаётган модданинг текширилувчи эритмадаги 80-120% оралиғида концентрацияси бўйича аниқланади. 2 эритмада– 80%, 2 эритмада – 100%, 2 эритмада – 110% ва 2 эритмада -120% таъсир этувчи модданинг концентрацияси.

Олинган натижалар бўйича оптик зичлиги цефалоспоринлар эритмадаги концентрациясига кўра боғлиқлиги курилади. Дастурда тренд чизиғи ва регрессия тенгламаси аниқланади.

Усулнинг тўғрилигини аниқлаш мақсадида таъсир этувчи моддани плацебо бўйича аниқланади. Плацебо концентрацияси кўрсатилиган таҳлил услубининг навескани 100% дан ташкил топган. Таъсир этувчи модда модель аралашмасига талаб қилинаётган концентрацияда кўшилинадди (пастки чегара – макс. 80, 100%; устки чегара – мин. 120%).

Ўлчовлар тайёрлаш ва олиб бориш учун таъсир этувчи моддани концентрацияси 80-120% интервалида тайёрланди, 3 та эритма таъсир этувчи моддаси билан, 3 эритма таъсир этувчи моддан 90% билан, 3 та эритма таъсир этувчи моддани концентрацияси 100%, ҳамда 110% ва 120% таъсир этувчи моддадан ташкил топган 3 тадан эритмалари.

Цефтриаксон натрий, цефазолин натрий и цефотаксим натрий препаратларини СФ усулида миқдорий таҳлили валидация натижалари жадвалда келтирилган.

**Цефалоспоринларни СФ усулида миқдорий таҳлилининг
валидациялаш кўрсаткичлари**

Валидация параметри	Мақбуллик мезони	Натижалар		
		Цефтриаксон натрий	Цефазолин натрий	Цефотаксим натрий
Спецификлиги	Намуналарни тайёрлашда қўлланиладиган эритувчилар ва реактивлар, ҳамда плацебо таркибий қисми натижани ўзгартирмайди.	Тўғри келади Жавоб беради	Тўғри келади	Тўғри келади
Чизиқлиги	Корреляция коэффициенти $\geq 0,99$	0,9994	0,9993	0,9997
Мослиги	Вариация коэффициенти $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 1)	0,4625	0,4626	0,2748
Оралик прецизионлиги	Вариация коэффициенти $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 2); $F(5\%, 5, 5) \leq 5,05$; $t(5\%, 10) \leq 2,228$	КВ = 0,6372%; $F(5\%, 5, 5) = 1,8844$; $T(5\%, 10) = 0,3960$	КВ = 0,3797%; $F(5\%, 5, 5) = 0,6698$; $T(5\%, 10) = 0,3085$	КВ = 0,3743%; $F(5\%, 5, 5) = 1,8433$; $T(5\%, 10) = 0,4071$
Тўғрилиги	Жавоб омили: ўртача қиймат 97,5 – 102,5%. Вариация коэффициенти $\leq 2,0\%$. Ишончлилик диапозони қийматининг 100% ўз ичига олиш керак	Ўртача қиймат.: 99,85% Вариация коэффициенти 0,4902% Ишончлилик диапозони қийматининг 100% ўз ичига олиш керак	Ўртача қиймат т 99,83% Вариация коэффициенти 0,6236% Ишончлилик диапозони қийматининг 100% ўз ичига олиш керак	Ўртача қиймат: 99,86% Вариация коэффициенти 0,5514% Ишончлилик диапозони қийматининг 100% ўз ичига олиш керак

Барча ҳисобларни Microsoft Office Excel дастури ёрдамида олиб борилди.

Цефалоспоринлар миқдорини ЮССХ усули валидацияси.

ЮССХ-усулида цефалоспоринларнинг миқдорини аниқлаш услубини тадбиқ этиш мақсадида, валидация жараёнлари олиб борилди, бунинг учун валидация жараёни ишлаб чиқилди ва синовдан ўтказилди. Илмий электрон маълумотлар базаларида ахборот қидириш, адабиётлар таҳлили ва валидация жараёнининг барча босқичларини амалий текширилди.

Синов шартлари: хона ҳарорати 25⁰С дан юқори бўлмаслиги, намлиги 65% дан кўп бўлмаслиги керак.

Параметрлар бўйича натижалар қоникарли бўлди (ишлаб чиқарувчи томонидан эълон қилинган 10-20% дан кўп бўлмаган четга чиқиш).

Сезгирлиги юқори ва рухсат этилган хусусият устунлардан фойдаланилганда намунадаги (LOD) текширилувчи модданинг энг кам миқдорини аниқлашнинг зарурияти йўқ. АҚШ Фармакопеясига кўра асосий параметр деб миқдорий аниқлаш чегераси (LOQ) ҳисобланади. Услубни танлашда УБ-спектр соҳасида моляр ютилиш коэффициенти кичик бўлган цефалоспоринларнинг минор концентрацияси УБ-детектрланишнинг етарли даражада сезгирлиги аниқланди.

Цефтриаксон натрий, цефазолин натрий ва цефотаксим натрий препаратларини ЮССХ усулида миқдори таҳлили валидация натижалари жадвалда келтирилган.

Жадвал 3

Цефалоспоринлар миқдорини ЮССХ усули валидацияси кўрсаткичлари

Валидация параметрлари	Мақбуллик мезони	Натижалар		
		Цефтриаксон натрий	Цефазолин натрий	Цефотаксим натрий
Спецификлиги	Намуналарни тайёрлашда қўлланиладиган эритувчилар ва реактивлар, ҳамда плацебо таркибий қисми натижани ўзгартирмайди.	Тўғри келади	Тўғри келади	Тўғри келади
Чизиқлиги	Корреляция коэффициенти $\geq 0,99$	0,9996	0,9997	0,9994
Мослиги	Вариация коэффициенти $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 1)	0,2503	0,5897	0,8352
Оралик прецизионлиги	Вариация коэффициенти $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 2); $F(5\%, 5, 5) \leq 5,05$; $t(5\%, 10) \leq 2,228$	КВ = 0,3786%; $F(5\%, 5, 5) = 2,2719$; $T(5\%, 10) = 0,5041$	КВ = 0,1859%; $F(5\%, 5, 5) = 0,0987$; $T(5\%, 10) = 0,3584$	КВ = 0,8261%; $F(5\%, 5, 5) = 0,9743$; $T(5\%, 10) = 0,1666$
Тўғрилиги	Жавоб омили: ўртача қиймат: ўртача қиймат 97,5 – 102,5%. Коэффициент вариации $\leq 2,0\%$. Ишончлилик диапозони қийматнинг 100%ўз ичига олиш керак	Ўртача қиймат.: 99,85% Коэф. вариации 0,4534% Ишончлилик диапозони қийматнинг 100%ўз ичига олиш керак	Ўртача қиймат.: 99,87% Коэф. вариации 0,4154% Ишончлилик диапозони қийматнинг 100%ўз ичига олиш керак	Ўртача қиймат.: 99,77% Коэф. вариации 0,5634% Ишончлилик диапозони қийматнинг 100%ўз ичига олиш керак

Барча ҳисобларни Microsoft Office Excel дастури ёрдамида олиб борилди.

Тўққизинчи боб **«Цефалоспоринларни барқарорлиги ва турғунлигини аниқлаш»**га бағишланган. Цефалоспоринларнинг сақлаш муддатини ва барқарорлигини аниқлаш бўйича бажарилган тадқиқотлар ёритилган.

Барқарорлик - дори воситасининг, яроқлилик муддати давомида ўзининг хоссаларини маълум бир чегарада сақлаб қолиш хусусияти. Дори воситалари барқарорлигини ўрганишдан мақсад, вақт ўтиши билан ташқи муҳит омиллари таъсирида уларнинг сифати қандай ўзгараётганлиги тўғрисида ахборот олишдан иборат.

Барқарорлик – бу дори воситаларини сифатини белгиловчи омилдир. Дори воситаси барқарорлигининг асосий омили сифатни ушлаб қолиш, яъни унинг маълум бир вақт ичида ташқи кўриниши, эрувчанлиги, чинлигини, тозаллигини ва миқдорий таркибини ўзгармаслиги билан изоҳланади. Фармакологик фаол модданинг миқдорини камайиши беқарорлигини тасдиқлайди. Препаратнинг миқдорий таркибини 10% дан ортиқ камайиши тайёр препаратларда 3-4 йил ичида содир бўлмаслиги керак.

Антибиотикларни потенциал дори сифатида ўрганиш клиник олди синовлар ва сифатни баҳолашнинг самарали усулларини ишлаб чиқишдан ташқари, барқарорлик ва антимикроб фаолиятни ўрнатишни ҳам ўз ичига олади.

Препаратни сифати ва самарадорлигини кўрсатадиган барча норматив ҳужжатларнинг талабларига жавоб беришини аниқлаш мақсадида, юқори келтирилган талаблар бўйича аниқланади, бунда модданинг ўзгармас физик, кимёвий ва айниқса биологик хусусиятларини сақлаб қолиш вақтини белгилаш учун зарур.

Субстанция ва дори препаратларининг стабиллигини аниқлаш.

Цефалоспоринлар барқарорлигини ва сақланиш муддатини аниқлаш мақсадида «Тезлаштирилган эскириш», ҳамда узок муддатли синовлар ўтказилди.

«Тезлаштирилган эскириш» усули таҳлил қилинаётган дори воситасини юқори ҳароратда сақлашдан иборат. Юқори ҳароратларда, одатда, дори воситаларида кечадиган физик-кимёвий жараёнлар тезлашади ва вақт ўтиши билан сифатнинг номақбул ўзгаришига олиб келади. Шундай қилиб, юқори ҳароратда препарат сифатининг назорат қилинадиган кўрсаткичлари мақбул чегараларда (тажриба яроқлилик муддати) сақланадиган вақт даври сақлаш ҳароратидаги яроқлилик муддатига нисбатан сунъий равишда камайтиради. Бу амал қилиш муддатини белгилаш учун зарур бўлган вақтни сезиларли даражада камайтириши мумкин.

Препаратни «Тезлаштирилган эскириш» жараёнида олинган натижаларга кўра, сақлаш ҳароратини ҳам ўрнатиш мумкин.

Барқарорлиги ўрганилаётган дори воситалари намуналари меъёрий ҳужжат талаблари асосида қуйидаги муддатларда текширилиши шарт:

- сақлашнинг биринчи йили давомида-ҳар 3 ойда;
- сақлаш иккинчи ва учинчи йил давомида-ҳар 6 ой;
- сақлаш учинчи йилдан сўнг –ҳар 12 ой.

Дори воситаларининг сақлаш муддатини белгилашда узоқ муддатли синовларни бажариш мажбурий ҳисобланади.

Ушбу тадқиқотда ҚК МЧЖ «Jurabek Laboratories» томонидан ишлаб чиқарилаётган цефалоспорин қатор антибиотикларининг яроқлилик муддатини белгилаш мақсад қилиб қўйилди.

Барқарорликни ошириш учун дори воситаларини сақлаш жараёнида содир бўладиган кимёвий жараёнлар текширилиб, бу жараёнларни ингибирлаш йўллари яратилди. Бу муаммоларни ҳал қилиш фақат дори моддаларни парчаланиш маҳсулотлари мавжудлигида таҳлил қилиш усуллари ишлаб чиқиш асосида амалга оширилиши мумкин. Ушбу тадқиқотларнинг натижалари дори воситаларининг олинатиш технологиясини ишлаб чиқишда ва МХ ларда ҳисобга олинади.

Органик синтез йўли билан олинган дори воситалар умумий дори воситалар ичида катта қисмни эгаллаб, шу қаторда цефалоспорин қатор дори воситалар ҳам, структура тузилишининг лабиллиги, ҳамда сақлаш муддатлари ва шароитлари, транспортировка ва қўлланилиши ўрганилиши талаб этилади.

Цефалоспорин субстанцияларининг сақлаш муддатини аниқлаш.

Цефалоспоринлар сақлаш муддатини аниқлаш И-42-2-82 вақт йўриқномаси бўйича олиб борилди. Бу ҳужжатга кўра барқарорликни аниқлаш 2 ҳил тажриба асосида олиб борилади:

- Узоқ муддатли ёки реал вақтдаги синовлар;
- «Тезлаштирилган эскириш» синовлар.

«Тезлаштирилган эскириш» усули Вант-Гофф қонунига асосланган бўлиб, модда сақланиш муддати билан сақланиш ҳарорати орасидаги боғлиқликни белгилаб, қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб топилади:

$$C = A \frac{t_3 - t_{xp}}{10}$$

бунда

t_3 – тажриба сақлаш ҳарорати,

t_{xp} – реал шароитида сақлаш ҳарорати

A – коэффициент, ҳароратни 10 °С га ошганда кимёвий реакциялар тезлиги ошишига боғлиқлиги бўйича (2 тенг деб қабул қилинган).

Цефалоспоринларнинг турғунлигини узоқ муддат сақлаш усули билан ўрганиш: бунинг учун препаратнинг 3 серияси куруқ ҳолда, ёруғликдан ҳимояланган ҳолда, зарғалдоқ рангли, тикин билан зич ёпилган шиша идишларда, хона ҳароратида сақланди. Сифатни назорат қилиш асосий кўрсаткичлар бўйича, ҳар 3 йилда амалга оширилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Цефалоспоринлар қатор дори препаратларини «Чинлиги» кўрсаткичини аниқлаш учун УБ- ва ИҚ-спектрометриқ усуллар тавсия этилди.
2. Цефалоспорин қатор дори воситаларининг таркибида N,N – диметиланилин, 2-этилгексан кислотаси, дихлорметан ва ацетон миқдорларини аниқлаш унифицирланган ГСХ услуги ишлаб чиқилди. Қолдиқ органик эритувчиларни аниқлаш учун оптимал шароитлар (тахлилни ўтказишда ҳарорат, вақт ва тезлик) таклиф этилди.
3. Цефалоспоринлар ЮССХ ва ЮССХ-МС усулларда таҳлилинни олиб борилганда, тетрадециламмоний бромид ва тетрагептиламмоний бромид сақлаган кўзгалувчи фазанинг энг оптимал концентрацияси 2 мг/мл дан эканлиги маълум бўлди.
4. «Цеффастр» дори препарати таркибидаги цефотаксим миқдори ЮССХ усули ёрдамида аниқланди, бу эса дори моддани чинлиги ва тозалигини аниқлашда ҳам қўллаш тавсия этилди.
5. ЮССХ хроматографик детекторининг аниқланувчи модда концентрациясига боғлиқ ҳолда 3-5 мг/мл қийматда таҳлил аниқлиги юқори бўлиши белгиланди. Бу ички меъёрлаштириш усули билан ўрганилаётган цефтриаксонлар таркибидаги ёт аралашмаларни аниқлаш имконини берди. Ёт аралашмаларнинг стандарт намуналари мавжуд бўлган ҳолда (ёки таъсир этувчи модданинг стандарт эритмаси бўйича ҳисобланганда) текширилувчи эритманинг юқори концентрацияда ҳам берилиши мумкинлиги билан изоҳланди.
6. Алкилсиликагел сорбентида цефалоспорин қатор дори препаратларини ушланиш механизмлари ўрганиб чиқилди. Қутбсиз сорбентларда цефалоспорин қатор дори препаратлари ушланиш механизмига кўра, гидрофоб-дисперсион ўзаро таъсири ва водород боғлари кузатилади. Маълум бўлдики, элюирлашни олиб бориш гидрофоб хусусиятларини ошишига боғлиқлиги белгиланди.
7. Тавсия этилган миқдорий таҳлил услублари валидацияланди:
 - Витаксон препарати (ҚХ МЧЖ «Jurabek Laboratories», Ўзбекистан) асосий таъсир этувчи модда цефтриаксон натрий ЮССХ ва СФ усуллари;
 - Интралин (ҚХ МЧЖ «Jurabek Laboratories», Ўзбекистан) таркибидаги цефазолин натрийни ЮССХ ва СФ усуллари;
 - Цеффастр (ҚХ МЧЖ «Jurabek Laboratories», Ўзбекистан) таркибидаги цефотаксим натрийни ЮССХ ва СФ усуллари.
8. Дори препаратлар таркибидаги асосий таъсир этувчи модда миқдорини аниқлашда ЮССХ усули тавсия этилган. Бу усул валидациянинг барча кўрсаткичлари бўйича валидацияланиб, ҚХ МЧЖ «Jurabek laboratories»нинг КФМ га киритилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSC.27.06.2017.FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ХУСАИНОВА РАЙХОНА АШРАФОВНА

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА АНТИБИОТИКОВ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.DSc/Far11.

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).

Официальные оппоненты:

Тухтаев Хаким Рахмонович
доктор фармацевтических наук, профессор

Ибрагимов Абдулла Якубович
доктор фармацевтических наук, профессор

Бобоев Исомиддин Давронович
доктор химических наук, в.н.с

Ведущая организация:

Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт им. А.Султанова

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года
(реестр протокола рассылки №__ от «__» _____ 2019 г.).

И.И. Алимджанов

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

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 докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время во всем мире происходит систематическое увеличение числа людей, страдающих от инфекционных заболеваний, что является основным фактором, стимулирующим рост ассортимента лекарственных средств. Согласно данным, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 2019 года, каждый день люди в возрасте 15–49 лет заражаются инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Поэтому уделяется огромное внимание развитию системы по предупреждению заболеваний, улучшению качества лечения, разработке диагностических средств в медицине, в частности, разработке новых методов диагностирования и привлечение инвестиций в разработку вакцин и антибиотиков.

Во всем мире проводятся научные исследования по оценке качества и стандартизации лекарственных средств антибиотиков цефалоспоринового ряда, применяемых для лечения некоторых заболеваний (хламидия, гонорея, трихомониаз и сифилис). В этой связи необходимо оценка качества антибиотиков современными физическими и физико-химическими методами; повышение стабильности, качественности и эффективности; производство качественных, безвредных и не дорогих лекарственных средств.

В республике достигнуты определенные научные и практические результаты в области обеспечения прав людей на лечение и получение гарантированной и качественной медицинской помощи, являющихся приоритетным направлением государственной политики в области здравоохранения. Отражены важные задачи в Стратегии действий по дальнейшему развитию РУз на 2017-2021 гг. такие, как «Развитие фармацевтической промышленности, обеспечение безопасными и недорогими лекарственными средствами»¹. Исходя из этого, уделяется большое внимание развитию фармацевтической отрасли, разработке оригинальных препаратов, их внедрению, а также введение новых методов контроля качества лекарственных препаратов и своевременное выявление и не допущение на рынок фальсифицированных лекарственных средств.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», ПП 4310 от 5 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также указами президента УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»

мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации².

Научные исследования по оценке качества и стандартизации субстанций и лекарственных форм антибиотиков цефалоспоринового ряда осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете (Россия), Индийском научном институте (Индия), Копенгагенском фармацевтическом институте (Дания), Марбургском университете (Германия), Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова (Россия), Оксфордском университете (Великобритания), Киотском университете (Япония), Смоленской государственной медицинской академии (Россия), Сеульском национальном университете (Южная Корея), Мельбурнском университете (Австралия), Пермской государственной фармацевтической академии (Россия) университете Кинки (Япония), Национальном университете Сингапура (Сингапур).

В результате проведенных исследований в области контроля качества лекарственных средств и выявления фальсифицированных ЛС получен ряд научных результатов: для анализа антибиотиков создано современное лабораторное оборудование (Смоленская государственная медицинская академия, Россия), разработаны методы контроля качества лекарственных средств (Индийский научный институт, Индия), разработаны нормативные документы для обнаружения фальсифицированных ЛС группы цефалоспоринов (Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия), проведено определение микробиологической чистоты антибиотиков (Национальный фармацевтический университет Харькова, Украина), разработаны новые штампы антибиотиков (Пермская государственная фармацевтическая академия).

Во всем мире проводится ряд исследований по приоритетным направлениям в области контроля качества и стандартизации антибиотиков: определение широкого антимикробного спектра действия, определение высокой эффективности и побочных действий, разработка современных методов анализа, выявление и стандартизация фармакопейных показателей качества, разработка новых свойств и способов повышения их стабильности.

² Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации оформлен на основе данных www.elsevier.com/locate/jethpharm источников.

Степень изученности проблемы. Зарубежными и отечественными учеными проведены исследовательские работы по разработке методов контролю качества и стандартизации лекарственных средств и субстанций цефалоспоринового ряда.

Во всем мире ведутся работы по разработке методов выявления фальсифицированных лекарственных средств и контроля качества антибиотиков. В частности, Лебедевой Н.Н., Дорофеевым В.Л., Арзамасцевым А.П., Коноваловым А.А., Рейхартом Д.В., Голубевой М. В., Шохиним И.Е., Кузиной В.Н, Stadalius M.A., Gold H.S., Snyder L.R., John D.T., James H.J., Thrupp L.D., Reeves D.S., Philips I., Williams J.D., Wise R., Kramer J., Kirshbaum A., Lalitha M.K., .Manayani D.J., Priya L., Jesudason M.V.

Особого внимания заслуживают работы, проведенные учеными нашей республики А.Н. Юнусходжаевым, Қ.А.Убайдуллаевым, Н.Б. Саидкаримовой изучавшие методы спектроскопии при контроле качества лекарственных препаратов относящихся к группе антибиотиков; А.С.Темиров - спектрометрические методы анализа при контроле качества антибиотиков цефалоспоринового ряда; А.А.Жураева, К.Ш.Мухитдинова - ВЭЖХ с применением УФ- и МАСС-спектрального детекторов в анализе цефалоспоринов; И.Н. Махмудовой, А.Ф.Дусматовым проводились исследования в отношении возможного полиморфизма цефтриаксона в препаратах различного происхождения. В результате проведенных исследований были разработаны новые методики контроля качества антибиотиков цефалоспоринового ряда.

Научные исследования, проводимые в данной диссертационной работе, по разработке методов стандартизации и контроля качества антибиотиков цефалоспоринового ряда не проводились.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Усовершенствование методов фармацевтического и токсикологического анализа».

Целью исследования является разработка научно обоснованных современных методов контроля качества и стандартизации лекарственных средств группы цефалоспоринов.

Задачи исследования:

изучить уровень требований зарубежных и отечественных нормативных документов по оценке качества лекарственных средств, выявить тенденции развития методов оценки их качества, а также предложить методологический системный подход в соответствии с современным уровнем требований на основе информационно-аналитических исследований;

изучение цефалоспоринов методами ИК- и УФ-спектрофотометрии;

изучение хроматографических характеристик цефалоспоринов методами ТСХ, ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС и ГЖХ;

разработка ФСП на препараты «Витаксон», «Интралин» и «Цеффастр» порошок для приготовления инъекционного раствора;

валидация аналитических методик по определению количественного содержания цефалоспоринов методом СФ и ВЭЖХ;

изучению стабильности и сроков годности цефалоспоринов;

формулирование методологических основ и создание нормативных документов, регламентирующей использование стандартных образцов, применяемых для контроля качества лекарственных средств.

Объектом исследования являются субстанции, стандартные образцы и лекарственные препараты группы цефалоспоринов цефтриаксон, цефазолин, цефатоксим натриевой соли.

Предметом исследования является разработка унифицированных методик, подбор оптимальных условий хроматографирования цефалоспоринов; разработка ФСП на препараты «Витаксон», «Интралин» и «Цеффастр», а также валидация аналитических методик по определению количественного содержания цефалоспоринов методом СФ и ВЭЖХ; установление стабильности и сроков годности ЛП цефалоспоринового ряда.

Методы исследования. В исследованиях использованы спектральные методы (ИК, УФ-спектрофотометрия), которые применяются при стандартизации и контроле качества по разделу «подлинность» соответствующей НД на субстанции и лекарственные препараты цефалоспоринов; для установления подлинности и количественного определения лекарственных средств в тестах «Посторонние примеси», «Количественное определение» применяли методы УФ-спектрофотометрии, ТСХ, ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС; для оценки чистоты лекарственных средств в тестах «Остаточные органические растворители» применяли методы ГЖХ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые составлен атлас ИК-спектров субстанций и лекарственных препаратов цефалоспоринов различных производителей. Осуществлена интерпретация ИК-спектров и обоснована возможность существования молекул цефалоспоринов в твердой фазе в виде цвиттерионов.

изучено влияние растворителей и значения рН среды на УФ-спектры цефалоспоринов. Разработаны методики установления подлинности и количественного определения субстанций и лекарственных препаратов цефалоспоринов методом УФ-спектрофотометрии. Составлен атлас УФ-спектров цефалоспоринов, полученных в различных условиях.

разработаны методики пробоподготовки субстанций и лекарственных препаратов цефалоспоринов для анализа методами ТСХ, ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС. Доказана влияние ПФ различного состава на хроматографические характеристики цефалоспоринов при их анализе данными методами;

впервые разработаны унифицированные методики установления подлинности цефалоспоринов методом ТСХ, а также установления

подлинности, посторонних примесей и количественного определения методом ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС.

обоснованы методики пробоподготовки цефалоспоринов и условия хроматографирования для анализа методом ГЖХ. Разработаны оптимальные методики по определению содержания «Ацетон», «Дихлорметан», «Этанол», «Метанол», «N,N-диметиланилин», «2-этилгексановая кислота» и «Триэтиламин».

установлен комплексный подход к выявлению фальсифицированных лекарственных средств цефалоспоринов с использованием методов ИК-спектроскопии, хроматографии и качественных реакций.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: разработаны и утверждены ФСП на препараты цефалоспоринового ряда: «Витаксон», «Интралин», «Цеффастр»;

СФ- и ВЭЖХ методика, предложенная для определения количественного содержания действующего вещества в лекарственных препаратах, отвалидированна по всем параметрам валидации. Найденные оптимальные условия валидации включены в разработанные протоколы новой формы;

определены сроки годности и стабильность для препаратов цефалоспоринового ряда;

впервые теоретически и экспериментально обоснованы современные методы анализа для препаратов «Витаксон», «Интралин», «Цеффастр» порошки для приготовления инъекционных растворов.

Достоверность полученных результатов исследований. Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных математических, статистических физико-химических, фармакологических методов анализа. Проведенные исследования апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется тем, что впервые в Республике Узбекистан создана возможность производства в промышленных условиях ООО «Jurabek Laboratories» инъекционных растворов «Витаксон», «Интралин» и «Цеффастр».

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основании проведенных исследований, были предложены современные методы анализа ВЭЖХ-МС и ГЖХ для определения подлинности и чистоты, разработан ФСП на препараты порошок для приготовления инъекционного раствора, ФСП утверждены ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз. Методики по определению количественного содержания цефалоспоринов методами СФ и ВЭЖХ служат определению валидационных показателей.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по контролю качества и стандартизации лекарственных средств цефалоспоринового ряда:

получено разрешение Государственное унитарное предприятия (ГУП) «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на производство и применение в медицинской практике «Витаксон» 0,5 или 1,0 г (ФСП 42 Уз-16327128-0760-2014), «Интралин» 0,5 или 1,0 г (ФСП 42 Уз-16327128-0761-2014), «Цеффастр» 0,5 или 1,0 г (ФСП 42 Уз-16327128-0762-2014). В результате были разработаны безвредные, не дорогие и высокоэффективные цефалоспорины.

на основании разработки мастер-плана и протокола для определения валидационных показателей аналитических методов, использованных в анализе антибиотиков цефалоспоринового ряда разработано учебное пособие «Валидация производства лекарственных средств» для образовательного направления бакалавриата «5510500-фармация» (Удостоверение, №26-108). В результате предоставлена возможность углубления и совершенствования знаний бакалавра в области стандартизации;

исследования по контролю качества и стандартизации, а также применение современных физико-химических методов анализа для антибиотиков цефалоспоринового ряда Агентством по развитию фармацевтической отрасли при министерстве здравоохранения республики Узбекистан ГАК принято решение по включению в Национальную Фармакопею II том (Письмо от 25 ноября 2019 года №-197»Агентство по развитию фармацевтической отрасли ГАК»). В результате стало возможным проведение анализа цефалоспоринов

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 5 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 23 научные работы, из них 11 научных статей в научных изданиях, основных научных результатов на соискание ученой степени доктора наук (DSc), рекомендованных ВАК Республики Узбекистан (8 статей опубликовано в республиканских и 3 статьи зарубежных журналах).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, девяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и значимость проводимых исследований, описываются цель и задачи исследования, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным развития науки и технологий Республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов.

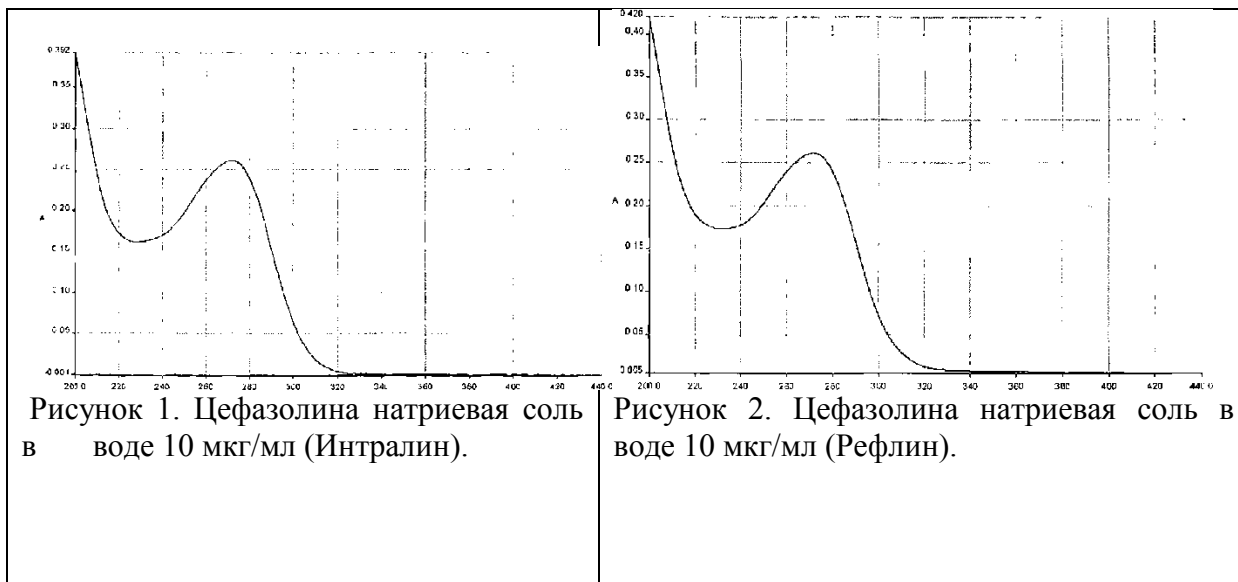
В первой главе диссертации, на основе анализа литературных данных приведены основные фармакологические аспекты применения цефалоспоринов, номенклатура и строение цефалоспоринов, описаны их структура и свойства. Проведен фармакопейный анализ и определены методы контроля качества лекарственных препаратов цефалоспоринового ряда.

Во второй главе диссертации, названной «**Характеристика методов, использованных в исследовании**» приведены материалы, объекты, оборудования исследований, использованные реактивы, стандартные вещества, приготовление растворов, методы исследований.

В третьей главе «**Анализ цефалоспоринов методом ИК-спектроскопии**» разработаны методики установления подлинности лекарственных препаратов цефалоспоринового ряда с использованием метода ИК-спектроскопии, а также составлен атлас ИК- и Раман спектров субстанций и препаратов лекарственных средств группы цефалоспоринов.

В четвертой главе «**Анализ цефалоспоринов методом УФ-спектрофотометрии**» проведено исследование спектральных характеристик цефалоспоринов в различных растворителях, разработаны методики установления подлинности субстанций и лекарственных препаратов с использованием метода УФ-спектрофотометрии, составлен атлас стандартных УФ-спектров цефалоспоринов.

На рисунках 1-5 представлены УФ-спектры лекарственных препаратов, содержащих цефазолина натриевую соль и цефотаксима натриевую соль различных производителей.



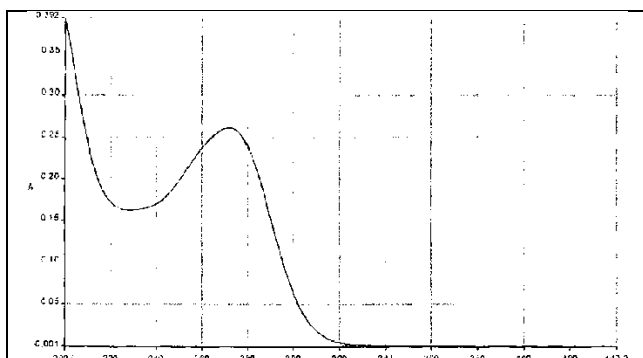


Рисунок 3. Цефазолина натрия соль в воде 10 мкг/мл (Цефазолин).

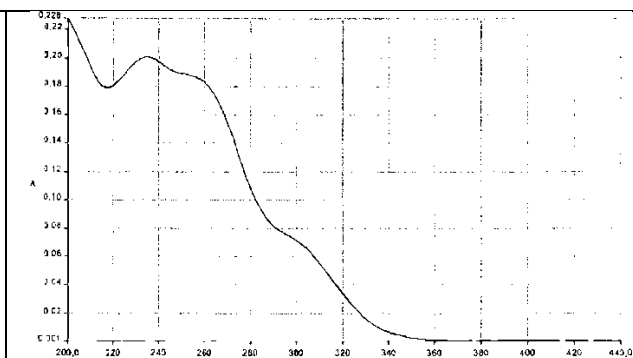


Рисунок 4. Цефотаксима натрия соль в воде 5 мкг/мл (Цеффастр).

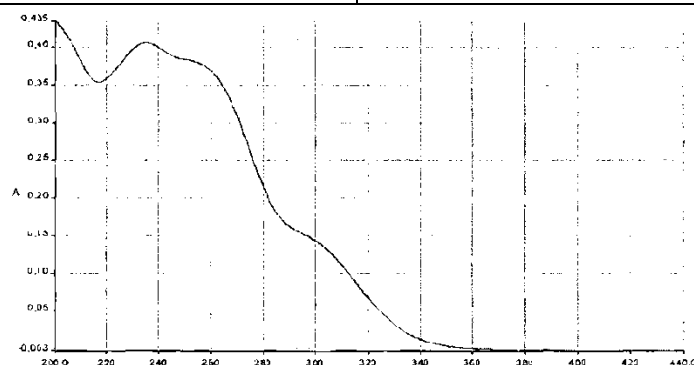


Рисунок 5. Цефотаксима натрия соль в воде 10 мкг/мл (Цефтоксим-Лек).

Из полученных данных видно, что использование в качестве экстрагента воды способствует полному извлечению действующего вещества, что позволяет проводить установление подлинности методом УФ-спектрофотометрии.

В пятой главе «Анализ цефалоспоринов методом ТСХ» проведен анализ цефалоспоринов методом ТСХ, который широко применяется в фармакопейном анализе для установления подлинности и анализа чистоты лекарственных средств.

В отличие от других аналитических методов ТСХ может быть отнесена к методам экспресс-анализа, поэтому ТСХ активно применяется за рубежом в экспресс-анализе при скрининге фальсифицированных лекарственных препаратов. Учитывая высокую эффективность и широкий спектр действия цефалоспоринов, данные лекарственные средства являются в большинстве своем потенциальными объектами для подделки.

В данном разделе разработаны методики установления подлинности лекарственных средств группы цефалоспоринов с использованием метода ТСХ. При этом основной упор делался на использование оборудования для ТСХ, в том числе и хроматографических пластин.

Согласно современным представлениям о хроматографических процессах, происходящих в тонком слое сорбента, при разработке методик необходимо, чтобы значение R_f пятен испытуемых веществ было не менее 0,2 и не более 0,8. В противном случае резко нарушается селективность

системы и соответственно, снижается достоверность при установлении подлинности. Оптимальным является достижение значения 0,5.

При проведении анализов наблюдалась характерная для ТСХ на силикагеле зависимость: при увеличении полярности ПФ увеличивалась подвижность цефалоспоринов.

Доказано, что для снижения эффекта размывания пятен цефуроксима и цефтриаксона следует включать в состав ПФ раствор аммиака 25%.

В работе были рассмотрены и использованы несколько подвижных фаз с целью разделения всех цефалоспоринов, самой неудачной ПФ оказалась циклогексан: гексин: триэтиламин все пятна остались на линии старта.

В результате был подобран оптимальный состав ПФ, для анализа цефтриаксона и цефуроксима: ацетон: пропиловый спирт: 25% аммиака (6,5 : 16 : 6,5). Значения пятен цефалоспоринов находятся в диапазоне 0,5 - 0,65.

На рисунках 6-8 схематично представлены соответствующие хроматограммы.

Рассчитывали среднее взвешенное значение диэлектрической проницаемости фазы с учетом содержания каждого растворителя.

$$X_{\text{ср}} = 20,7 * 0,22 + 19,7 * 0,55 + 78,3 * 0,22 = 32,6$$

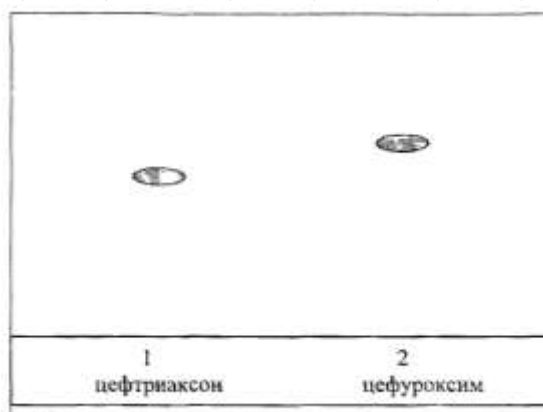


Рисунок 6. ТСХ субстанций натриевой соли цефтриаксона и цефуроксима в ПФ ацетон: пропиловый спирт: 25% аммиака (6,5 : 16 : 6,5).

1. Цефтриаксон ($R_f = 0,59$); 2. Цефуроксим ($R_f = 0,63$).

Для препаратов цефазолина и цефалотина была подобрана ПФ следующего состава: ацетон - этилацетат - ледяная уксусная кислота (11:9:9).

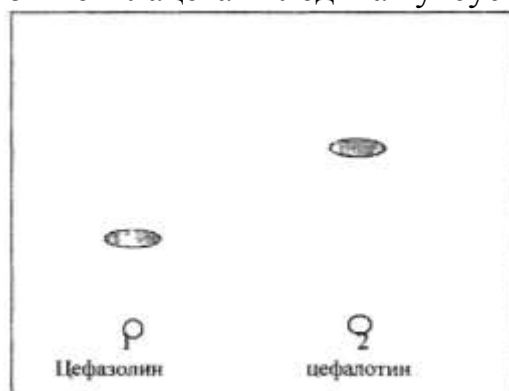


Рисунок 7. ТСХ субстанций натриевой соли цефазолина и цефалотина в ПФ ацетон - этилацетат - ледяная уксусная кислота (11 : 9 : 9).

1. Цефазолин ($R_f = 0,53$); 2. Цефалотин ($R_f = 0,78$).

Рассчитывали среднее взвешенное значение диэлектрической проницаемости фазы с учетом содержания каждого растворителя.

$$X_{cp} = 6,02 * 0,38 + 20,7 * 0,31 + 6,15 * 0,31 = 10,61$$

Для цефотаксима: этилацетат - ацетон - ледяная уксусная кислота - вода (15:6:6:3).



Рисунок 8. ТСХ субстанций цефотаксима натриевой соли в ПФ этилацетат - ацетон - ледяная уксусная кислота - вода (15:6:6:3).

1. Цефотаксима натриевая соль ($R_f = 0,56$).

Рассчитывали среднее взвешенное значение диэлектрической проницаемости фазы с учетом содержания каждого растворителя.

$$X_{cp} = 6,02 * 0,5 + 20,7 * 0,2 + 6,15 * 0,2 + 78,3 * 0,1 = 16,21.$$

Следует учесть, что при добавлении в состав ПФ 25% раствора аммиака снижается эффект размывания пятен цефуроксима и цефтриаксона.

В шестой главе «Анализ цефалоспоринов методом ГЖХ» разработана унифицированная методика анализа лекарственных средств группы цефалоспоринов с использованием метода ГЖХ: оптимизирована методика пробоподготовки субстанций и лекарственных препаратов цефалоспоринов; улучшены условия хроматографирования (сорбент, подбор параметров колонки, выбор детектирования, температурный режим детектора и вводимого блока, объем пробы и др.), оптимально подобранные для определения остаточных органических растворителей, таких как ацетон, метанол, дихлорметан, этанол, триэтиламин, 2-этилгексановая кислота и N,N-диметиланилин в составе цефалоспоринов; произведена оценка параметров пригодности хроматографической системы.

Проведен анализ определения содержания N,N – диметиланилина по разработанной методике. Хроматографировали последовательно бланк, стандарт и испытуемый образец.

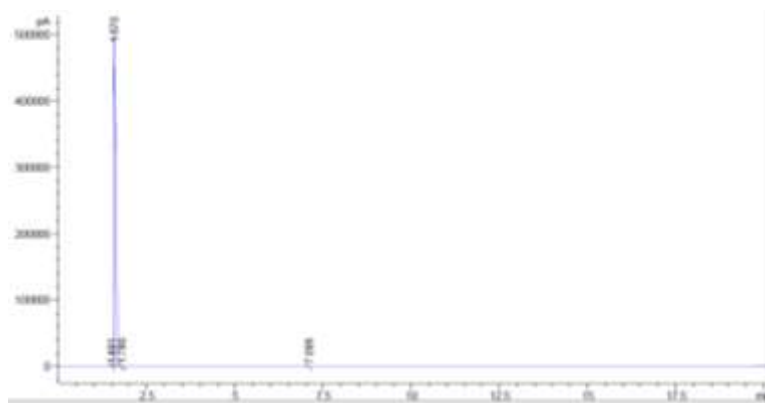


Рисунок 9. Хроматограмма раствора бланк.

В хроматограмме видно, что кроме пиков циклогексана (время удерживания – 1,570 мин.) и внутреннего стандарта нафталина (время удерживания – 7,096 мин.) нет других пиков.

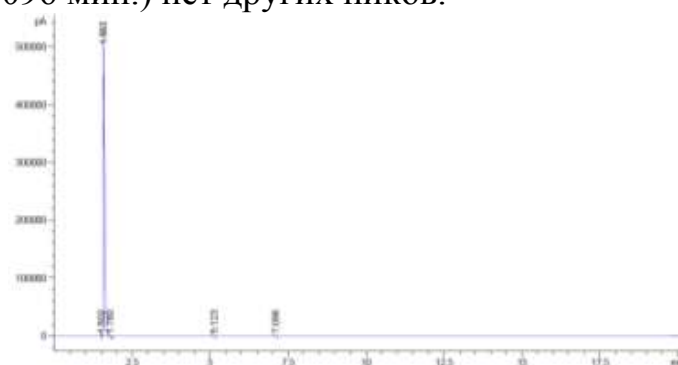


Рисунок 10. Хроматограмма раствора стандарта.

В хроматограмме видно, что кроме пика циклогексана (время удерживания – 1,565 мин.), есть ещё пик N,N – диметиланилина (время удерживания – 5,123 мин.) и нафталина (время удерживания – 7,096 мин.).

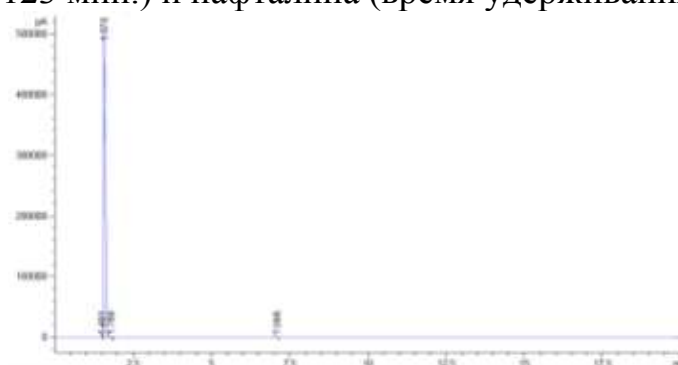


Рисунок 11. Хроматограмма испытуемого раствора.

В хроматограмме препарата «Витаксон» не обнаружено содержание N,N – диметиланилина.

Испытание на определение содержания остаточного количества органических растворителей (дихлорметан, ацетон) проводили методом газовой хроматографии. По 1 мл паровой фазы раствора препарата и стандартного раствора III попеременно хроматографировали на газовом хроматографе оснащенном прибором Headspace, с пламенно-

ионизационным детектором, получая не менее 3 хроматограмм для каждого из растворов.

Анализ определения содержания ацетона и дихлорметана проведен по разработанной методике. Хроматографирование проводилось последовательно стандарт и испытуемый образец.

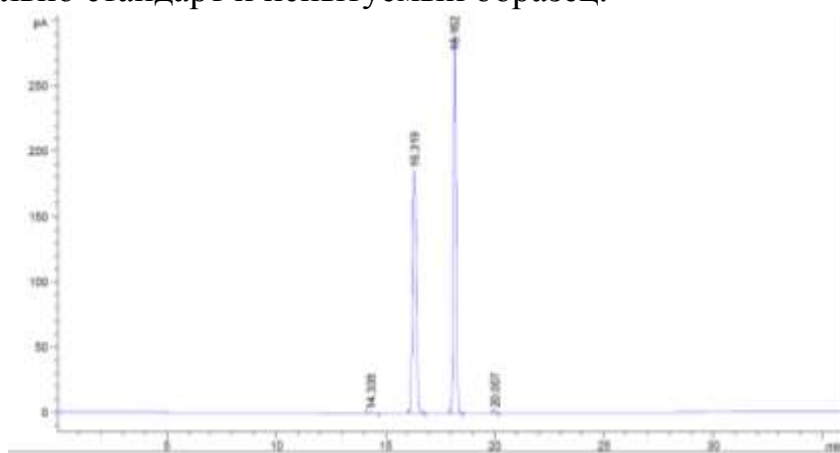


Рисунок 12. Хроматограмма раствора стандарта. В хроматограмме 1-пик ацетона (время удерживания – 16,319 мин.) и 2-пик дихлорметана (время удерживания – 18,162 мин.).

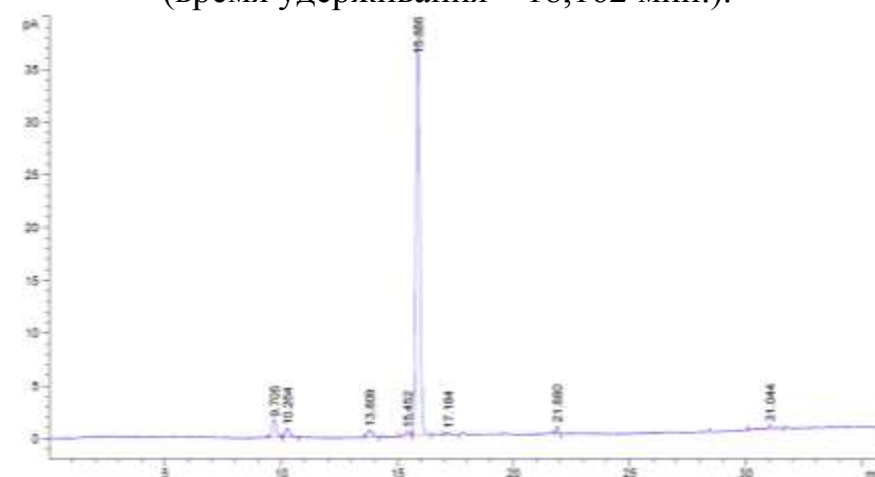


Рисунок 13. Хроматограмма испытуемого раствора. В хроматограмме препарата «Интралин» не обнаружено содержание дихлорметана, а содержание ацетона (время удерживания – 15,886 мин.) составляет 0,0102%.

В седьмой главе «Анализ цефалоспоринов методом ВЭЖХ» проведен анализ цефалоспоринов методом ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС.

В современном фармакопейном анализе хроматографические методы находят широкое применение для установления подлинности, анализа чистоты и количественного определения лекарственных средств. Используется данный метод и при анализе субстанций и лекарственных препаратов цефалоспоринов. В анализе фармакопейных цефалоспоринов применяются различные методики пробоподготовки, условия хроматографирования и используются различные критерии пригодности хроматографической системы.

Для получения оптимальных параметров удерживания создано значение рН ПФ, при котором молекулы веществ находятся

преимущественно в одной ионной форме, чтобы предотвратить размывание хроматографической зоны.

Так как использование ПФ с рН более 8,5 на стандартной колонке с привитой фазой исключено, то необходимо применять ПФ со слабокислыми значениями рН.

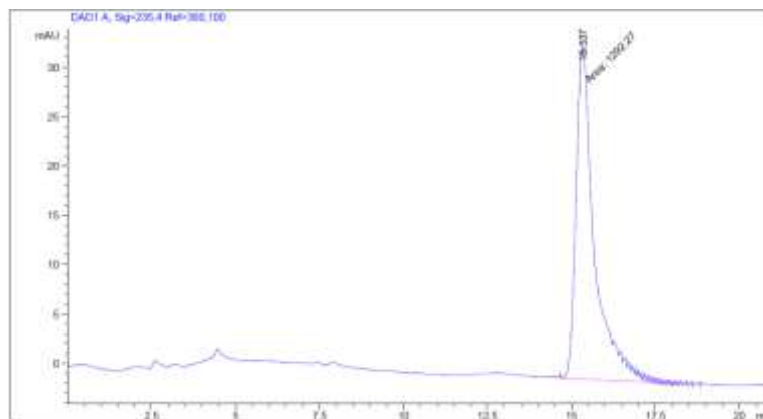


Рисунок 14. Хроматограмма раствора цефотаксима натрия в ПФ ацетонитрил – буферный раствор 50:50.

При использовании в качестве ПФ смеси ацетонитрил – буферный раствор без стабилизации значения рН наблюдается двоение (цефтриаксон, цефазолин) либо сильное размывание пиков цефалоспоринов даже при небольших временах удерживания, то есть при высоком содержании ацетонитрила (рисунок 14). Для цефотаксима при этих условиях эффективность составила около 500 т.т., фактор симметрии - 5,2, что является абсолютно неприемлемым.

В ПФ ацетонитрил - фосфатный буфер (рН 5,0) параметры пиков значительно улучшаются (рисунок 15, таблица 1).

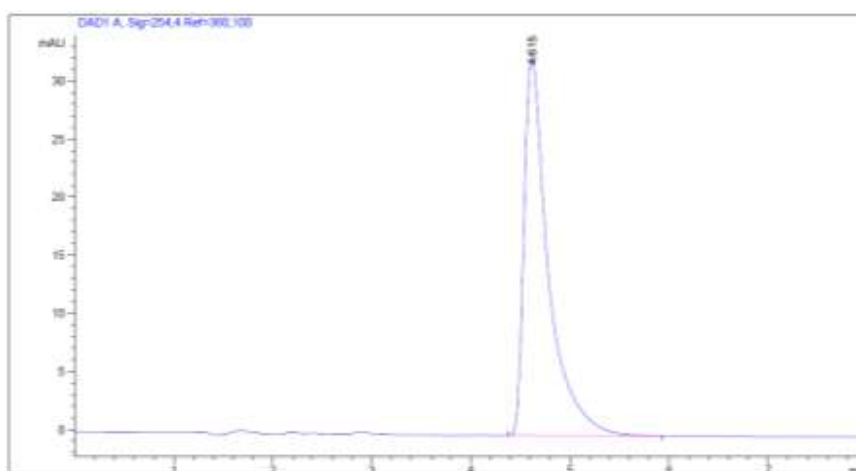


Рисунок 15. Хроматограмма раствора цефтриаксона натрия в ПФ ацетонитрил - фосфатный буфер (рН 5,0) 50:50.

При этих условиях эффективность составляла около 2000-4000 т.т., фактор симметрии – не более 2,0. Однако эти значения были получены при

концентрации испытуемого раствора 10 мкг/мл (нагрузка на колонку 0,2 мкг). Известно, что при увеличении концентрации эффективность обычно падает и симметрия пиков ухудшается. Достигнутое в этих условиях значение эффективности является относительно высоким. Однако симметрия пиков всё же недостаточная. Поэтому более высокие концентрации не исследовались.

Таблица 1

Параметры пиков цефалоспоринов в ПФ ацетонитрил - фосфатный буфер (рН 5,0)

Лекарственное вещество	t_R , мин	N, т.г.	A_S
Цефтриаксон натрий	5,2	3600	1,78
Цефазолин натрий	10,1	3900	1,89
Цефотаксим натрий	15,2	3200	1,62

В ходе проведенной работы были изучены следующие ПФ:

- ацетонитрил – раствор тетрадециламмония бромида (2,0 мг/мл) и тетрагептиламмония бромида (2,0 мг/мл) – 0,067 М раствор фосфатного буфера – цитратный буферный раствор с рН 5,0 (50:44:5,5:0,5 для цефтриаксона);

- ацетонитрил – раствор тетрадециламмония бромида (2,0 мг/мл) – цитратный буферный раствор с рН 5,0 (30:60:10 для цефтриаксона);

- ацетонитрил – раствор тетрагептиламмония бромида (4,0 мг/мл) – 0,067 М раствор фосфатного буфера – цитратный буферный раствор с рН 5,0 (50:44:5,5:0,5 для цефтриаксона).

На рисунках 16-18 представлены хроматограммы растворов цефтриаксона в концентрациях 300 мкг/мл при использовании трех ПФ.

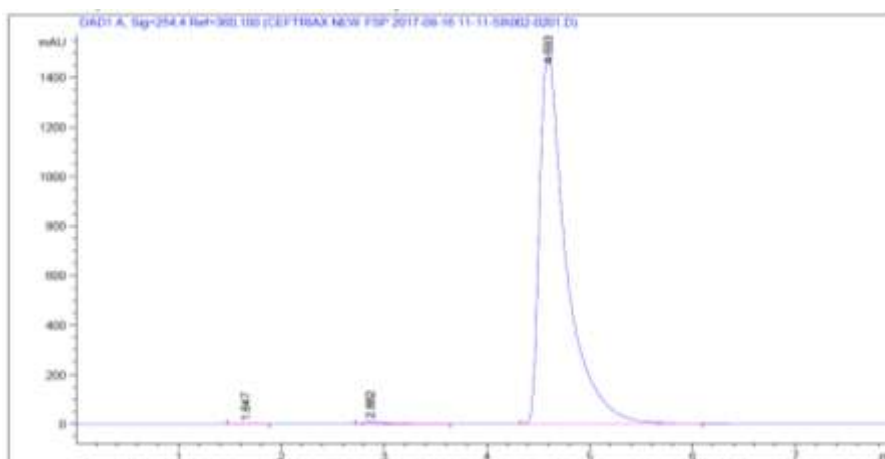


Рисунок 16. Хроматограмма раствора цефтриаксона (300 мкг/мл) в ПФ ацетонитрил – раствор тетрадециламмония бромида (2,0 мг/мл) и тетрагептиламмония бромида (2,0 мг/мл) – 0,067 М раствор фосфатного буфера – цитратный буферный раствор с рН 5,0 = 50:44:5,5:0,5.

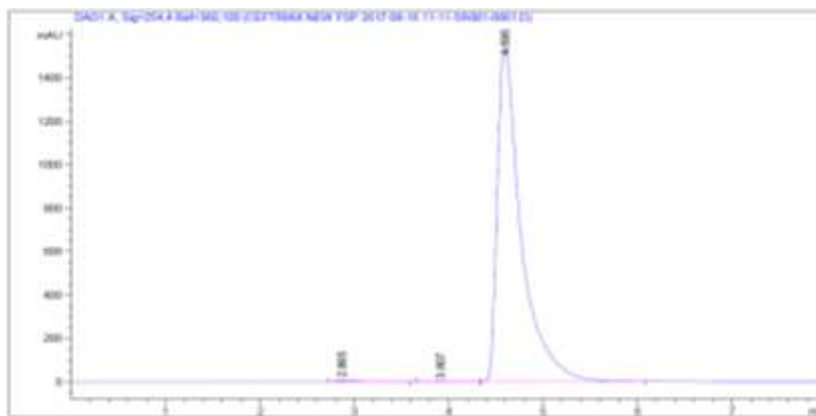


Рисунок 17. Хроматограмма раствора цефтриаксона (300 мкг/мл) в ПФ ацетонитрил – раствор тетрадециламмония бромида (2,0 мг/мл) – цитратный буферный раствор с pH 5,0 = 30:60:10.

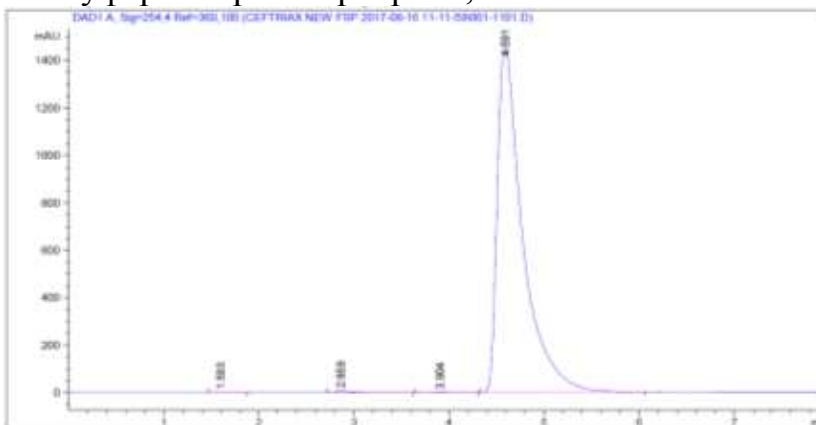


Рисунок 18. Хроматограмма раствора цефтриаксона (300 мкг/мл) в ПФ ацетонитрил – раствор тетрагептиламмония бромида (4,0 мг/мл) – 0,067 М раствор фосфатного буфера – цитратный буферный раствор с pH 5,0 = 50:44:5,5:0,5.

Из представленных данных следует, что использование тетрадециламмония бромида и тетрагептиламмония бромида значительно улучшает симметрию пиков цефалоспоринов. Причем для большинства анализируемых соединений симметрия хотя и ухудшается при анализе более концентрированных растворов, но незначительно. Можно сказать, что ПФ с тетрадециламмонием бромидом и тетрагептиламмонием бромидом уже достаточна для анализа цефалоспоринов методом ВЭЖХ, поскольку значения эффективности составили не менее 3500 т.т., а фактор симметрии при использовании данной ПФ находится в диапазоне от 1,5 до 1,8.

Таким образом, при анализе цефтриаксона методом ВЭЖХ в целом более предпочтительной является ПФ с тетрадециламмонием бромидом и тетрагептиламмонием бромидом. Однако необходимо определиться, в какой концентрации использовать данный модификатор, поскольку от этого зависят и хроматографические параметры и стоимость анализа. Сравнение данных для ПФ с тетрадециламмонием бромидом и тетрагептиламмонием бромидом с концентрациями 1 и 3 мг/мл позволяет сделать следующие выводы: использование тетрадециламмония бромида и тетрагептиламмония бромида в концентрации 3 мг/мл не приводит к значительному повышению

эффективности и симметрии пиков по сравнению с концентрацией 1 мг/мл для большинства исследуемых соединений. Поэтому при анализе этих соединений следует использовать ПФ с тетрадециламмонием бромидом и тетрагептиламмонием бромидом в концентрации по 2 мг/мл.

Проводили анализ определения количественного содержания и посторонних примесей цефтриаксона натрия по разработанной методике и хроматографировали последовательно раствор препарата, раствор сравнения (а) и раствор сравнения (б).

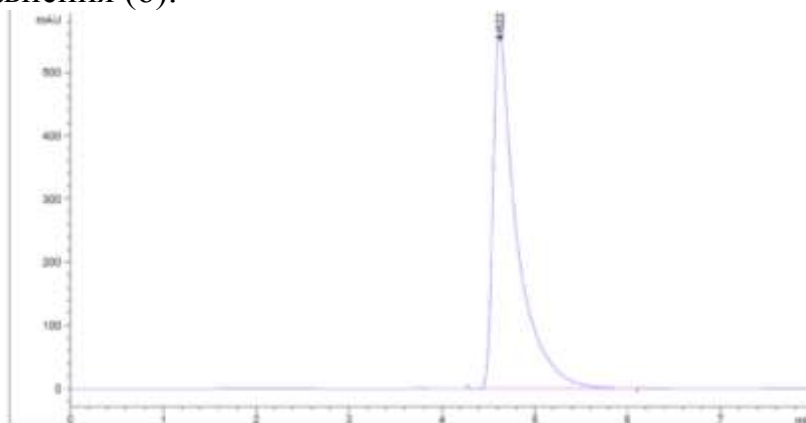


Рисунок 19. Хроматограмма раствора сравнения (а). Время удерживания пика цефтриаксона – 4,622 мин.

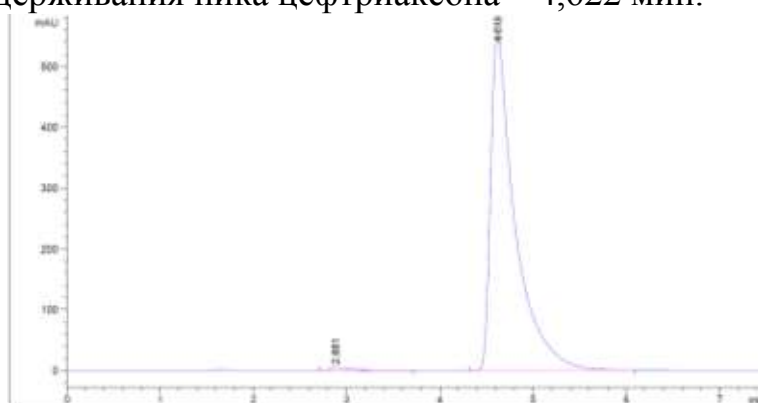


Рисунок 20. Хроматограмма раствора препарата. Время удерживания пика цефтриаксона – 4,619 мин.

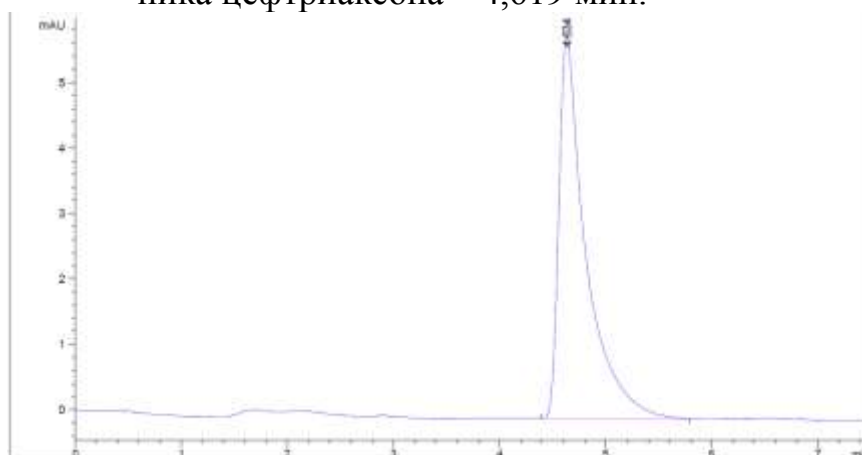


Рисунок 21. Хроматограмма раствора сравнения (с). Время удерживания пика цефтриаксона – 4,634 мин.

Проводили анализ определения количественного содержания и посторонних примесей цефотаксима натрия по разработанной методике и хроматографировали последовательно раствор препарата, раствор сравнения (а) и раствор сравнения (б).

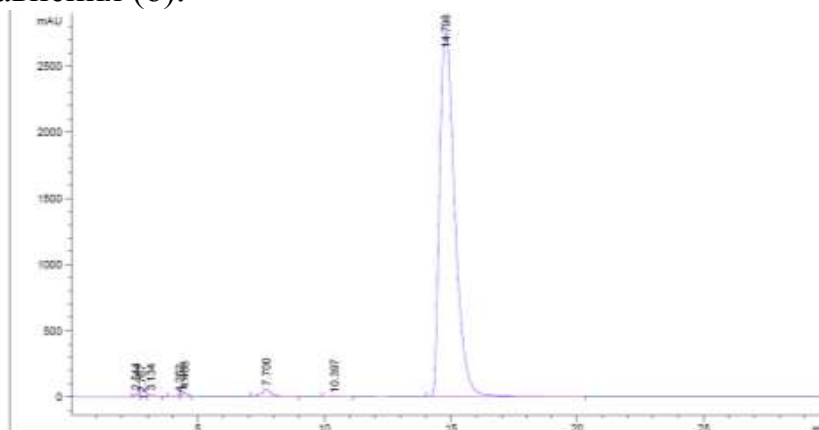


Рисунок 22. Хроматограмма раствора сравнения (а). Время удерживания пика цефотаксима – 14,798 мин.

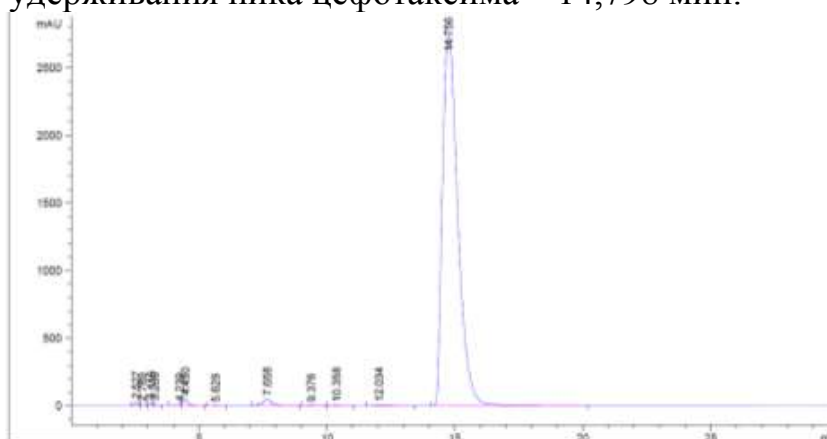


Рисунок 23. Хроматограмма раствора препарата. Время удерживания пика цефотаксима – 14,756 мин.

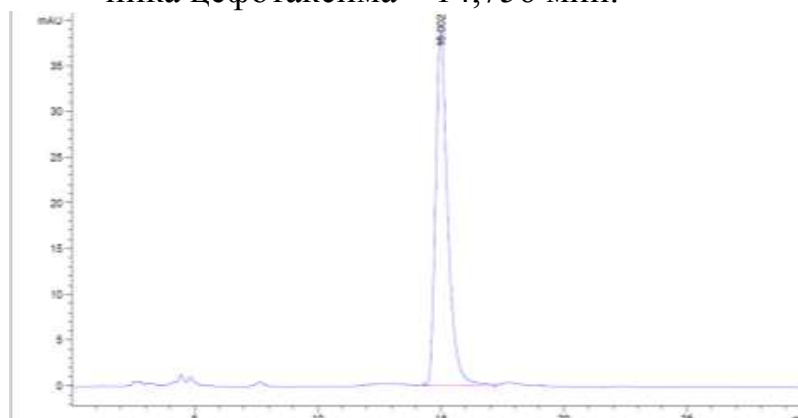


Рисунок 24. Хроматограмма раствора сравнения (б). Время удерживания пика цефотаксима – 15,002 мин.

Количественное определение цефазолина натрия методом ВЭЖХ в препарате «Интралин».

Проводили анализ определения количественного содержания цефазолина натрия по разработанной методике и хроматографировали последовательно раствор препарата и раствор сравнения.

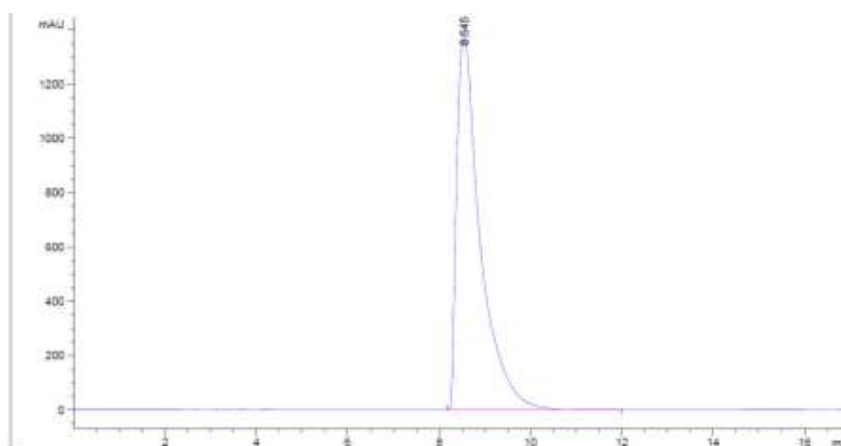


Рисунок 25. Хроматограмма раствора сравнения. Время удерживания пика цефазолина – 8,545 мин.

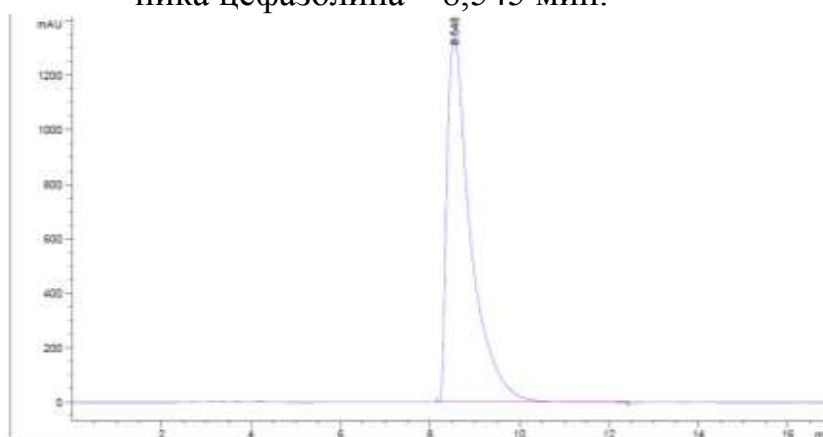


Рисунок 26. Хроматограмма раствора препарата. Время удерживания пика цефазолина – 8,548 мин.

В восьмой главе **«Валидация аналитических методик по определению количественного содержания цефалоспоринов»** подробно описана валидация аналитических методик по определению количественного содержания цефалоспоринов. Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач.

В настоящей работе регламентируются характеристики аналитических методик, определяемые с целью их валидации, и соответствующие критерии пригодности валидируемых методик, предназначенных для контроля качества лекарственных средств: фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Валидации подлежат методики количественного определения, в том числе методики определения примесей и методики определения предела содержания. Методики проверки подлинности подвергаются валидации при необходимости подтвердить их специфичность.

При валидации проводится оценка аналитической методики по перечисленным ниже характеристикам, выбираемым с учетом типовых рекомендаций, приведенных в таблице:

- специфичности (specificity);
- пределу обнаружения (detection limit);

- пределу количественного определения (quantitation limit);
- аналитической области (range);
- линейности (linearity);
- правильности (trueness);
- прецизионности (precision);
- устойчивости (robustness).

Валидация СФ – методов количественного определения цефалоспоринов. Результатом проведенных работ явилась разработка УФ-спектрофотометрических методик количественного определения цефалоспоринов и валидация разработанных методик с использованием предложенных в работе подходов к процедуре определения и оценке приемлемости линейности, правильности и сходимости УФ-спектрофотометрических методик количественного определения цефалоспоринов в лекарственных препаратах.

Условия проведения испытаний: температура в помещении должна быть не выше 25⁰С, влажность не более 65%.

Спектры получали в интервале длин волн от 200 до 760 нм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий растворитель.

Специфичность метода определяется путем сравнения значений действующего вещества при анализе растворителя, действующего вещества и лекарственного препарата.

Линейность метода определяется на не менее 5 разных разведениях исследуемого раствора в диапазоне применения как минимум 80 – 120% концентрации анализируемого вещества в исследуемом растворе. 2 раствора с концентрацией действующего вещества 80%, 2 раствора с концентрацией действующего вещества 90%, 2 раствора с концентрацией действующего вещества 100%, 2 раствора с концентрацией действующего вещества 110% и 2 раствора с концентрацией действующего вещества 120%.

По полученным данным строится зависимость оптической плотности от концентрации цефалоспоринов в растворе. В программе также строится линия тренда и определяется уравнение регрессии.

В правильности метода определяется отклик действующего вещества в плацебо. Концентрация плацебо составляет 100% навески, указанной в методике контроля. Действующее вещество добавляется в модельную смесь в соответствии с требуемым уровнем концентрации (нижняя граница – макс. 80, 100%; верхняя граница – мин. 120%).

Готовились и проводились измерения растворов препарата с концентрацией действующего вещества в интервале от 80 до 120%: 3 раствора с концентрацией действующего вещества 80%, 3 раствора с концентрацией действующего вещества 90%, 3 раствора с концентрацией действующего вещества 100%, 3 раствора с концентрацией действующего вещества 110% и 3 раствора с концентрацией действующего вещества 120%.

Результаты валидации спектрофотометрического метода количественного определения цефтриаксона натрия, цефазолина натрия и цефотаксима натрия, указаны в таблице.

Таблица 2

**Валидация СФ – методов количественного определения
цефалоспоринов**

Параметры валидации	Критерии приемлемости	Результаты		
		Цефтриаксон натрия	Цефазолин натрия	Цефотаксим натрия
Специфичность	Растворители и реактивы, используемые для подготовки пробы, компоненты плацебо не искажают результат	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Линейность	Коэффициент корреляции $\geq 0,99$	0,9994	0,9993	0,9997
Сходимость	Коэффициент вариации $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 1)	0,4625	0,4626	0,2748
Промежуточная прецизионность	Коэффициент вариации $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 2); $F(5\%,5,5) \leq 5,05$; $t(5\%,10) \leq 2,228$	КВ = 0,6372%; $F(5\%,5,5) = 1,8844$; $T(5\%,10) = 0,3960$	КВ = 0,3797%; $F(5\%,5,5) = 0,6698$; $T(5\%,10) = 0,3085$	КВ = 0,3743%; $F(5\%,5,5) = 1,8433$; $T(5\%,10) = 0,4071$
Правильность	Фактор отклика: среднее значение 97,5 – 102,5%. Коэффициент вариации $\leq 2,0\%$. Доверительный диапазон должен включать 100% значений	Сред. знач.: 99,85% Коэф. вариации 0,4902% Доверительный диапазон включает 100%	Сред. знач.: 99,83% Коэф. вариации 0,6236% Доверительный диапазон включает 100%	Сред. знач.: 99,86% Коэф. вариации 0,5514% Доверительный диапазон включает 100%

Все расчеты производили в программе Microsoft Office Excel.

Валидация ВЭЖХ – методов количественного определения цефалоспоринов. При выполнении процессов валидации в настоящей работе проводилась разработка и апробация методологии процесса валидации при внедрении ВЭЖХ-методики определения количественного содержания цефалоспоринов в препаратах. Информационный поиск в научных электронных базах данных, анализ литературы и проверка на практике всех этапов процесса валидации.

Условия проведения испытаний: температура в помещении должна быть не выше 25⁰С, влажность не более 65%.

Рассчитанные параметры были удовлетворительными (отклонение не более 10–20% от заявленных производителем).

При использовании колонок с высокой чувствительностью и разрешающей способностью для рутинных методик нет необходимости определять наименьшую концентрацию анализируемого вещества в образце (LOD), основным параметром, согласно требованиям Фармакопеи США, считается предел количественного определения (LOQ). При выборе методологии решался вопрос достаточной чувствительности УФ-детекции для определения минорных концентраций цефалоспоринов, имеющих низкие коэффициенты молярного поглощения в УФ-области спектра. Хроматографирование проводили в изократическом режиме.

Результаты валидации ВЭЖХ метода количественного определения цефтриаксона натрия, цефазолина натрия и цефотаксима натрия, указаны в таблице 3.

Таблица 3

**Валидация ВЭЖХ – методов количественного определения
цефалоспоринов**

Параметры валидации	Критерии приемлемости	Результаты		
		Цефтриаксон натрия	Цефазолин натрия	Цефотаксим натрия
Специфичность	Растворители и реактивы, используемые для подготовки пробы, компоненты плацебо не искажают результат	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Линейность	Коэффициент корреляции $\geq 0,99$	0,9996	0,9997	0,9994
Сходимость	Коэффициент вариации $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 1)	0,2503	0,5897	0,8352
Промежуточная прецизионность	Коэффициент вариации $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 2); $F(5\%, 5, 5) \leq 5,05$; $t(5\%, 10) \leq 2,228$	КВ = 0,3786%; $F(5\%, 5, 5) = 2,2719$; $T(5\%, 10) = 0,5041$	КВ = 0,1859%; $F(5\%, 5, 5) = 0,0987$; $T(5\%, 10) = 0,3584$	КВ = 0,8261%; $F(5\%, 5, 5) = 0,9743$; $T(5\%, 10) = 0,1666$
Правильность	Фактор отклика: среднее значение 97,5 – 102,5%. Коэффициент вариации $\leq 2,0\%$. Доверительный диапазон должен включать 100% значений	Сред. знач.: 99,85% Коэф. вариации 0,4534% Доверительный диапазон включает 100%	Сред. знач.: 99,87% Коэф. вариации 0,4154% Доверительный диапазон включает 100%	Сред. знач.: 99,77% Коэф. вариации 0,5634% Доверительный диапазон включает 100%

Все расчеты производили в программе Microsoft Office Excel.

Девятая глава посвящена «Изучение стабильности и сроков годности цефалоспоринов». Проведенным исследованиям по изучению стабильности и сроков годности цефалоспоринов. Стабильность (устойчивость) - это

фактор качества лекарственных средств. Критерием стабильности лекарственного вещества служит сохранение его качества, т.е. внешнего вида, растворимости, подлинности, доброкачественности и количественного содержания в течение определенного времени. Снижение количественного содержания фармакологически активного вещества в лекарстве подтверждает его нестабильность. Уменьшение количественного содержания лекарственного вещества более чем на 10 % не должно происходить в течение 3 - 4 лет в готовых лекарственных формах.

Исследование антибиотиков в качестве потенциального лекарственного средства помимо разработки эффективных способов оценки качества на стадии доклинических испытаний включает установление стабильности и антимикробной активности.

Изучение вышеуказанных требований необходимо для установления времени, в течение которого вещество сохраняет неизменными физические, химические, а в особенности биологические свойства, т.е. удовлетворяет всем требованиям нормативной документации, что свидетельствует о качестве и эффективности препарата.

Изучение стабильности субстанции и лекарственных препаратов.

Для изучения стабильности и сроков годности цефалоспоринов использовали метод ускоренного старения, а также проводились долгосрочные испытания.

Метод «ускоренного старения» заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах, превышающих температуру его хранения. При повышенных температурах, как правило, ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы, приводящие со временем к нежелательным изменениям качества. Таким образом, при повышенной температуре промежутки времени, в течение которого контролируемые показатели качества лекарственного средства сохраняются в допустимых пределах (экспериментальный срок годности), искусственно сокращаются в сравнении со сроком годности при температуре хранения. Это позволяет значительно сократить время, необходимое для установления срока годности.

По результатам, полученным в процессе «ускоренного старения» лекарственного средства, можно решить также обратную задачу, т.е. установить температуру хранения, обеспечивающую какой-либо заданный срок годности.

Образцы лекарственных средств, находящиеся на изучении их стабильности, подлежат проверке по показателям качества нормативной документации в следующие сроки:

- в течение первого года хранения – через каждые 3 месяца;
- в течение второго и третьего года хранения – через каждые 6 месяцев;
- после третьего года хранения – через каждые 12 месяцев.

Долгосрочные исследования стабильности лекарственных средств являются обязательным испытанием для установления их срока годности.

В данном исследовании целью явилось установление срока годности антибиотиков группы цефалоспоринового ряда выпускаемых СП ООО «Jurabek Laboratories».

Для повышения стабильности исследовали химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств, и создают способы ингибирования этих процессов. Решение этих задач возможно лишь на основе разработки методов анализа лекарственных веществ в присутствии продуктов их разложения. Результаты этих исследований учитываются при обработке технологии получения лекарственных средств и НД.

Продукты органического синтеза составляют значительную часть арсенала лекарственных средств, в том числе препараты из группы антибиотиков цефалоспоринового ряда, обладающие некоторой лабильностью структуры и требующие тщательного изучения стабильности в процессе хранения, транспортировки и использования.

Установление сроков годности субстанции цефалоспоринов.

Для определения сроков годности цефалоспоринов руководствовались Временной инструкцией И-42-2-82. Согласно этому документу установление стабильности возможно с использованием двух вариантов испытания:

- в условиях долгосрочного хранения в естественных условиях;
- в условиях «ускоренного старения».

Метод «ускоренного старения», основанный на законе Вант-Гоффа, устанавливает зависимость между сроком годности вещества и температурой хранения и вычисляется по следующей формуле:

$$C = A \frac{t_3 - t_{xp}}{10}, \text{ где}$$

t_3 – температура экспериментального хранения,

t_{xp} – температура хранения в естественных условиях

A – температурный коэффициент скорости химической реакции при увеличении температуры на 10 °С (принят равным 2).

Изучение стабильности цефалоспоринов по способу долгосрочного хранения: для этого 3 серии лекарственного препарата хранили в сухом, защищенном от света месте в склянках из оранжевого стекла с притертыми пробками при комнатной температуре. Контроль качества проводили по основным показателям, через промежутки времени, равные 3 годам хранения.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны УФ- и ИК-спектрометрические методы для определения показателя «Подлинность» лекарственных средств цефалоспоринового ряда.
2. Разработана унифицированная методика анализа лекарственных средств группы цефалоспоринов с использованием метода ГЖХ для определения содержания N,N – диметиланилина, 2-этилгексановой кислоты, дихлорметана и ацетона в лекарственных препаратах. Подобраны оптимальные условия хроматографирования для определения остаточных органических растворителей: температурный режим, время и скорость при проведении анализа.
3. При анализе цефалоспоринов методом ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС было обнаружено, что наиболее предпочтительной является ПФ с тетрадециламмонием бромидом и тетрагептиламмонием бромидом, оптимальная концентрация, которых при анализе цефалоспоринов является концентрация по 2 мг/мл.
4. Найдены условия ВЭЖХ методики анализа цефотаксима в лекарственном препарате «Цеффастр», которые дают возможность определить количественное содержание, а также дать оценку о его чистоте.
5. Было установлено, что высокая точность анализа в зависимости от концентрации испытуемого вещества до 3-5 мг/мл и детектора хроматографа ВЭЖХ. Это позволяет использовать метод внутренней нормализации для установления содержания примесей. При наличии стандартных образцов примесей (либо при расчете по стандартному раствору действующего вещества) возможно использование и более высоких концентраций испытуемого раствора.
6. Изучен механизм удерживания цефалоспориновых антибиотиков на алкилсиликагелях. В механизме удерживания цефалоспоринов на неполярных сорбентах преобладают гидрофобно-дисперсионные взаимодействия, участвуют водородные связи. Стало известно, что их элюирование происходит главным образом в порядке увеличения гидрофобных свойств.
7. Предложенные методические подходы и количественного определения отвалидированы:
 - препарат «Витаксон» методами ВЭЖХ и спектрофотометрии в (СП ООО «Jurabek Laboratories», производства Узбекистан);
 - препарат «Интралин» методами ВЭЖХ и спектрофотометрии (СП ООО «Jurabek Laboratories», производства Узбекистан);
 - препарат «Цеффастр» методами ВЭЖХ и спектрофотометрии (СП ООО «Jurabek Laboratories», производства Узбекистан).
8. Предложенная ВЭЖХ методика определения количественного содержания действующего вещества в лекарственных препаратах, отвалидированная по всем параметрам валидации, включена в фармакопейные статьи предприятия СП ООО «Jurabek laboratories».

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCE 27.06.2017. FAR.32.01 AT THE TASHKENT
PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

KHUSAINOVA RAYKHONA ASHRAFOVNA

**DEVELOPMENT OF METHODS FOR STANDARDIZATION AND
QUALITY CONTROL OF CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS**

15.00.02-Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

**ABSTRACT OF DISSERTATION DOCTOR
OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent-2019

The subject of doctor of pharmaceutical sciences (DSc) dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B.2017.3.DSc/Far 11

Doctor of Science (DSc) dissertation has been carried out at the Tashkent pharmaceutical institute.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of Scientific council(www.pharmi.uz) and on Information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz)

Official opponents:

Tukhtaev Hakim Rakhmonovich

Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Ibragimov Abdulla Yakubovich

Doctor of pharmaceutical Sciences, professor

Boboev Isomiddin Davronovich

Doctor of chemical Sciences

Leading organization:

**Uzbek-chemical pharmaceutical scientific-research
nstitute named A.Sultonov**

Defense will take place on " ____ " _____ 2019 at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017 Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address:100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek str 45, phone +99871 256-37-38, fax +99871 256-45-04, e-mail:pharmi@pharmi.uz).

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

Abstract of dissertation sent out on " ____ " _____ 2019.
(mailing report № ____ on _____ 2019)

I.I. Alimdjanov

Chairman of the scientific council on awarding of scientific degrees D.M.Sc., professor

Yo.S.Karieva

Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, D.Ph.Sc., professor

F.F.Urmanova

Chairman of the scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees of doctor of sciences, D.Ph.Sc., professor

INTRODUCTION (Dissertation abstract of the doctor of Sciences (DSc))

The aim of the research is to develop scientifically based modern methods of drugs quality control and standardization of the cephalosporin group.

The object of the research is substances, standard samples and drugs of the cephalosporin group ceftriaxone, cefazolin, cefatoxime sodium salt.

The scientific novelty of the research is as follows:

- an atlas of the IR spectra of substances and drugs of cephalosporins of various manufacturers was compiled. The IR spectra were interpreted and the possibility of the existence of cephalosporin molecules in the solid phase in the form of zwitterions was shown.

- the effect of solvents and the pH of the medium on the UV spectra of cephalosporins was studied. There have been developed the methods for establishing the authenticity and quantitative determination of substances and drugs of cephalosporins using UV spectrophotometry. There was compiled an atlas of UV spectra of cephalosporins obtained under various conditions.

- the developed methods for sample preparation of substances and drugs of cephalosporins for analysis by TLC, HPLC and HPLC-MS. There was studied the effect of PFs of various compositions on the chromatographic characteristics of cephalosporins during their analysis by these methods. Unified methods have been developed for establishing the authenticity of cephalosporins by TLC, as well as establishing authenticity, impurities and quantitative determination by HPLC and HPLC-MS.

- there were developed methods of sample preparation of cephalosporins and chromatographic conditions for analysis by GLC. Optimal methods have been developed for determining the contents of acetone, dichloromethane, ethanol, methanol, N, N-dimethylaniline, 2-ethylhexanoic acid and triethylamine.

- an integrated approach has been developed to detect falsified cephalosporin drugs using IR spectroscopy, chromatography, and qualitative reactions.

Implementation of research results. Based on the scientific results on quality control and standardization of cephalosporin drugs:

The permission was obtained from the State Unitary Enterprise (State Unitary Enterprise) “State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for the production and use in medical practice of “Vitaxon” 0.5 or 1.0 g (FSP 42 Uz -16327128-0760-2014), Intralin 0.5 or 1.0 g (pharmacopaine article for enterprising 42 Uz-16327128-0761-2014), Zeffast 0.5 or 1.0 g (pharmacopaine article for enterprising 42 Uz-16327128-0762 2014). As a result, harmless, inexpensive and highly effective cephalosporins have been developed.

There was developed the manual “Validation of the production process of medicines” (registration number 26-108) and introduced into the educational process of the Tashkent Pharmaceutical Institute. As a result, it became possible to validate analytical methods for cephalosporin drugs.

Research on quality control and standardization, as well as the use of modern physicochemical methods of analysis for cephalosporin antibiotics by the Agency

for the Development of the Pharmaceutical Industry under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, the SAC decided to include Volume II in the National Pharmacopoeia (Letter of November 25, 2019 No. 197 "Agency for the Development of the Pharmaceutical Industry of the State Joint-Stock Company"). As a result, it became possible to analyze cephalosporins

The structure and volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, a literature review, nine chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The size of the dissertation was 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Khusainova R. A., Ubaydullaev K.A, Kariev S. Kh., Akromov M.O. Process validation of equipment purification in the production of antibiotics of cefaloparin series in JV LLC JURABEK //World Journal of Pharmaceutical and Medical Research.-2019.-Vol.5(2). - P.35-39. (IF-5,9).
2. Khusainova R.A., Ubaydullaev K.A., Rizaeva N.M., Akromov M.O. Study of Stability and Expiration Date of Intralin Powder in Bottles 0.5 and 1.0 G //Global Journal of Medical Research: B Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine.-2019.- Vol. 19.- Issue 1 (Ver. 1.0).-P.40-49. (IF-6,39).
3. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А., Кариев С.Х. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе лекарственного препарата «ЦЕФФАСТ» //Фармацевтический вестник Узбекистана.- 2016.- № 1. – С.41-45. (15.00.00.; №4).
4. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А., Кариев С.Х. Определение органических примесей в лекарственном препарате «Интралин», порошок для приготовления раствора для инъекций 1,0 г //Фармацевтический журнал. -2016.- №3. -С. 51-54. (15.00.00.; №2).
5. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А., Ризаева Н.М., Кариев С.Х. Валидация методики определения остаточного количества триэтиламина в препарате «ИНТРАЛИН» // Фармацевтический журнал. 2017.- №1. -С. 24-28. (15.00.00.; №2).
6. Махмудова Л.А., Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А., Дусматов А.Ф. Разработка и валидация метода ВЭЖХ-масс спектроскопии в анализе лекарственного препарата «ИНТРАЛИН» // Фармацевтический вестник Узбекистана -2017.- № 2. –С. 38-42. (15.00.00.; №4).
7. Темиров А.С., Джалилов Х.К., Хусаинова Р.А. Контент-анализ номенклатуры лекарственных препаратов и субстанций, содержащих ампициллин. // Фармацевтический вестник Узбекистана. -2018.- №4. – С.44-51. (15.00.00.; №4).
8. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А., Жураева А.А., Мухитдинова К.Ш. ВЭЖХ с применением УФ- и МАСС –спектрального детекторов в анализе цефалоспоринов.// Фармацевтический вестник Узбекистана. - 2019.- № 1. -С. 28 -33. (15.00.00.; №4).
9. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А., Адылова В.С., Мавлянова М.Б. Исследование стабильности и антимикробной активности препарата витаксон. // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2019.-№ 2.-С. 262-270. (15.00.00.; №6).
10. Husainova R.A., Ubaydullayev Q. A., Zaynidinov. A.O., Rizaeva N. M. Content analysis of the nomenclature of drug antibiotics of the cefalosporin

range of the pharmaceutical market of the Republic of Uzbekistan // Global Journal of Medicine and Medical Sciences. -2019.-Vol. 7 (8).- P. 511-515. (IF-4,0).

11. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А., Кариев С.Х., Темиров А.С. Спектрометрические методы анализа в контроле качества антибиотиков цефалоспоринового ряда // Фармацевтический вестник Узбекистана. - 2019.- № 3.-С.44-49. (15.00.00.; №4).

II бўлим (II часть; II part)

12. Махмудова Л.А., Тураева Ш. Применение метода ВЭЖХ-МАСС спектроскопии в анализе лекарственного препарата «ИНТРОЛИН» //Хабаршысы Южно-казахстанской государственной фармацевтической академии Республиканский научный журнал. -2017.-№ 2. –С 161-166.
13. Темиров А.С., Хусаинова Р.А., Дусматов А.Ф., Абдуллаев У., Ризаева Н.М. Определение остаточных количеств органических растворителей в субстанциях ампициллина натрия //»Общества науки и творчества» Международный научный журнал.- 2019. – № 2.- С 49-54.
14. Хусаинова Р.А., Анваржонов У., Ризаева Н.М. Валидация методики количественного определения цефазолина в инъекционной лекарственной форме «Интролин» // «Неделя науки 2015 «Материалы всероссийского молодёжного форума с международным участием Ставропольский государственный медицинский университет. - Ставрополь.- 2015.- С.11-13.
15. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А. Анализ посторонних примесей в лекарственном препарате «ИНТРАЛИН» //Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации». – Ташкент, - 2015. -С.94-95.
16. Хусаинова Р.А., Закирова Х.И. Высокоэффективная жидкостная хроматография при количественном анализе цефазолина // Илмий-амалий конференцияси материаллари тўплами «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривож ва келажаги» илмий-амалий анжумани. -Тошкент,-2016 йил -Б. 258.
17. Хусаинова Р.А., Закирова Х.И. Валидация методики количественного определения цефазолина в инъекционной лекарственной форме «Интролин» // Илмий-амалий конференцияси материаллари тўплами. «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривож ва келажаги» илмий-амалий анжумани. – Тошкент, -2016.-Б. 259-260.
18. Хусаинова Р.А. Оценка качества по определению чистоты лекарственного препарата «ИНТРАЛИН» // «Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари (халқаро иштирокда). -Тошкент.-2016. –С. 94.
19. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев Қ.А. Определение чистоты на наличие органических растворителей в лекарственном препарате «ЦЕФФАСТ» // «Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг

- долзарб масалалари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари (халқаро иштирокда). –Тошкент, -2016. - С. 89-90.
20. Mamadrahimov A.A., Makhmudova L.A. Development of the lc-ms method in the analysis of «Intralin» medicinal preparation. // 60 years anniversary Acad. S.Yu.Yunusov institute of the chemistry of Plant Substances AS RUz/ 12Th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. -2017. –P. 407.
21. Хусаинова Р.А., Жураева А.А., Убайдуллаев К.А., Махмудова Л.А. Контроль качества «ЦЕФФАСТ» с использованием спектрофотометрических методов анализа // «Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари. –Тошкент, -2016. –С.76-78.
22. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А., Махмудова Л.А., Донишева Г.К. Определения остаточного количества ацетона и метилен хлорида в препарате «ИНТРАЛИН» // Наука и общество в условиях глобализации Материалы IV Международной научно-практической конференции. -Уфа, 2017 г. - С 149-152.
23. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев К.А. Анализ цефалоспоринов методом ТСХ //Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истикболлар (халқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари). –Ташкент, -2019.- Б.272-274.

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

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи: 4. Адади 100. Буюртма № 110.

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