

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ТОШПЎЛАТОВА АЗИЗАХОН ДИЛШОДОВНА

**Co(II) VA Zn(II) НИНГ ЯНГИ БИОКОМПЛЕКСЛАРИНИ ЯРАТИШ,
СТАНДАРТЛАШ ВА УЛАРНИНГ ХОССАЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент-2021

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Тошпўлатова Азизахон Дилшодовна

Co(II) va Zn(II) ning yangi biokomplekslarini yaratish, standartlash
va ularning xossalariini ўрганиш..... 3

Ташпулатова Азизахон Дилшодовна

Создание, стандартизация новых биоконплексов Co(II), Zn(II) и
изучение их свойств..... 29

Tashpulatova Azizakhon Dilshodovna

Creation, standardization of new biocomplexes Co(II), Zn(II) and study of
their properties..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ТОШПЎЛАТОВА АЗИЗАХОН ДИЛШОДОВНА

**Co(II) VA Zn(II) НИНГ ЯНГИ БИОКОМПЛЕКСЛАРИНИ ЯРАТИШ,
СТАНДАРТЛАШ ВА УЛАРНИНГ ХОССАЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент-2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/Far.10. 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.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Юнусходжаев Ахматходжа Нигманович**
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Комилов Хожиасрор Масудович**
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Бобоев Исомиддин Давронович
кимё фанлари доктори, етакчи илмий ходим

Абдулладжанова Нодира Ғуломжановна
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Мирзо Улугбек номли Ўзбекистон миллий университети**

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 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: info@pharmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2021 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

К.С.Ризаев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

Ё.С.Кариева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, фарм.ф.д., профессор

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, 2 миллиарддан ортиқ одамда, яъни дунё аҳолисининг тахминан 30%, микроэлементларни миқдори белгиланган меъёридан паст. Сабаблари ҳар хил бўлиши мумкин - етарли бўлмаган даражада овқатланиш, заиф иммунитет тизими, юқумли ва ирсий касалликлар. Шунинг учун инсон организмидаги бир қатор металлоферментларнинг фаол таркибий қисмлари бўлган рух, кобальт ва бошқа 3d-гурӯх микроэлементларини сақлаган биоконплексларни яратиш, стандартлаш, уларни хоссаларини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида касалликларни олдини олиш ва даволаш тизимини такомиллаштириш мақсадида фармакологларининг изчил изланишлари, биринчи навбатда, таъсир механизмида табиий бирикмаларга яқинлашадиган дори воситаларини топишга қаратилган тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада биометалларнинг физиологик фаол биолигандларини сақлаган координацион бирикмалар ва қизилмия иллизининг фаол таркибий қисмларидан ташкил топган биоконплексларни яратиш, уларнинг кимёвий модификацияси маҳсулотларини ҳар томонлама ўрганишга қаратилган тадқиқотлар долзарб аҳамият касб этади.

Сўнги йилларда Ўзбекистон Республикасида аҳолини дори воситалари билан таъминлаш тизимини такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар амалга оширилиб, маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш учун қулай шароитлар яратиш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 16 майдаги ПҚ-2970-сон қарорининг 9-бандида «Қизилмия қайта ишлаш маҳсулотларидан фойдаланган ҳолда юқори қўшимча қийматга эга экспортга йўналтирилган янги турдаги тайёр маҳсулотни технологиясини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш, импорт ўрнини босувчи препаратларни яратиш, юқори самарали, замонавий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикасини Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли, 2019 йил 10 апрелдаги «2019-2021 йилларда республика фармацевтика саноатини ривожлантиришни жадаллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5707-сон, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги ПФ-5590-сон фармонлари ва 2019 йил 6 майдаги «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва фан тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 16 майдаги «Ўзбекистон Республикасида қизилмия иллизини ишлаб чиқаришни ва саноат шароитида қайта ишлашни кўпайтириш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ-2970-сон қарори

4310-сон қарори ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишида ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи²

Мавзуга оид табиий доривор хом ашё асосидаги дори воситаларни яратишнинг назарий ва экспериментал асослари, сифат назорати усулларини ишлаб чиқиш ва стандартлаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Institute of Pharmaceutical Science (Ҳиндистон), Yonsei University, Seoul, (Корея), Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing ва Huazhong University of Science and Technology (Хитой), Марбург университети (Германия), Кинки университети (Япония), Пятигорск давлат фармацевтика Академияси, Самара давлат тиббиёт институти, И. М. Сеченов номли биринчи Москва тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Миллий фармацевтика университети (Украина), Жанубий Қозоғистон тиббиёт Академиясида (Қозоғистон) олиб борилмоқда.

Биоэлементлар ва физиологик фаол моддалар сақлаган биокомплексларни синтез қилиш, уларни хусусиятлари ва тузилишини ўрганишга оид олиб борилган тадқиқотлар натижасидан қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: микроэлемент сақлаган координацион бирикмалар асосида янги биокомплекслар яратилган (Evanston and Illinois, USA), микроэлемент сақлаган координацион бирикмалар фармакологик фаоллиги аниқланган (Karolinska Institute, Sweden), микроэлементлар сақлаган дори препаратларнинг клиник синовлари амалга оширилган (Pravara Institute of Medical Sciences, India), глицирризин кислота ва унга асосланган бирикмаларнинг тузилиши, ажратиш усуллари, кимёвий модификацияси ва трансформацияси асосида янги биофаол моддалар синтез қилинган (Пятигорск тиббиёт-фармацевтика институти, Россия Федерацияси), глицирризин кислота ва унинг ҳосилаларининг стереокимёси ва фармакологик фаолияти аниқланган (Россия Фанлар Академиясининг органик кимё институти, Бошқаристон давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси), глицирризин кислотаси асосида дори воситаларини яратиш технологик ва биофармацевтик жиҳатлари ишлаб чиқилган (Жанубий Қозоғистон давлат тиббиёт академияси, Қозоғистон).

Дунёда янги биокомплексларни яратиш, стандартлаш бўйича, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда: фармакологик таъсирни ва безарарлигини аниқлаш, замонавий

²Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотларни маълумотлари www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content манбалар асосида кўриб чиқилган.

таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, ёт моддаларни аниқлаш ва меъёрлаштириш, фармакопея сифат кўрсаткичларини такомиллаштириш, стандартлаштириш, асосий кўрсаткичлар бўйича валидациялаш, дори шаклларни яратиш ва уларнинг барқарорлигини ошириш йўллари излаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан кенг фармакологик фаолликка эга бўлган Co(II) ва Zn(II) биометаллари асосида янги координацион бирикмаларни яратиш устида изланишлар олиб борилган, ҳамда фармакологик таъсири кенг бўлган глицирризин кислотаси асосида янги биокомплекслар олинган.

Дунё миқёсида биометаллар ва глицирризин кислотаси асосида комплекс препаратларни яратиш, фармакологик хусусиятларини ўрганиш бўйича , R.Weis, D.Mellor, C.Coryel, P.Pfeiffer, W.Christeleit, G.Anderegg, C.Ferrari, K.Suzki, G.Tomas, H.Ley, K.Ficken, Y.Ley, M.Fedorchuk, J.Jeffrey, K. Nagao, Y.Kiso, M.Tohkin, H.Hikino, O.Kato, H.Fujita, R.Segal, А.П.Виноградов, И.И.Черняев, Ю.Я.Харитонов, М.И.Горяев, Г.А.Толстикова, Л.А. Балтина, Э.Э.Щульц, А.Г.Покровский, Л.К.Кладышев, В.А.Давыдова, А.Ю.Василенко, М.П.Ирисметов, Т.А.Арыстановаларнинг илмий тадқиқотлари таъкидлаш лозим.

Алоҳида эътибор координацион бирикмалар синтези, уларнинг стандартизацияси ва сифатини назорат қилиш бўйича маҳаллий олимлар М.А.Азизов, Н.А.Парпиев, Х.Х.Хақимов, О.А.Шабилалов, А.Н.Юнусходжаев, А.Б.Акбаров, А.Ф.Дусматовлар томонидан амалга оширилган ишларга эътибор қаратиш лозим.

Мазкур диссертация илк бор баъзи 3d-металлар асосида биокомплексларини яратиш, стандартлаш, сезувчанлиги юқори, муқобил усулларни қўллаган ҳолда сифат назоратини амалга ошириш ҳамда валидациялашни ишлаб чиқиш бўйича тизимли тақдим этилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

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

Диссертация тадқиқотлари Тошкент фармацевтика институти илмий тадқиқот ишлари режасининг «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий тадқиқот ишлари режа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Zn(II), глицирризин кислота ва гистидин асосида янги биокомплексни синтез қилиш, уни ҳамда Co (II) сақлаган субстанциялар ва дори турларининг замонавий усулларда стандартлаш ва валидациялашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Zn(II) нинг глицирризин кислотаси ва гистидин билан аралашлигандли координацион бирикмасини олиш, хоссаларини ва координация усулларини аниқлаш;

глигисцин субстанцияси ва таблеткаларини сифатини назорат қилиш ва стандартлаштириш усулларини ишлаб чиқиш;

коамид субстанцияси ва унинг дори шакли бўлган «Коамид-RG» 1 % ли инъекцион эритмаси сифат назорати ва стандартлаштириш таҳлил усулларини такомиллаштириш;

кобальт-30 субстанцияси ва қиём дори шаклини сифат назорати ва стандартлаштириш таҳлил усулларини такомиллаштириш;

ўрганилаётган препаратлар миқдорий таҳлил усулларини ёндош кўрсаткичлар асосида валидациялаш;

субстанциялар ва уларнинг дори шаклларининг барқарорлиги ва яроқлилик муддатларини аниқлаш;

стандартлаштирилган тадқиқот усуллари асосида ўрганилаётган моддалар ва дори шакллари учун меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Глигисцин, Коамид, Кобальт-30 субстанциялари ва уларнинг дори шакллари: Глигисцин таблеткалари, «Коамид-RG» 1% инъекцион эритмалари, Кобальт-30 қиёми танланган.

Тадқиқотнинг предмети ўрганилган субстанциялар ва уларнинг дори шакллари таркибидаги фаол моддаларни муқобил сифат ва миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш; меъёрий ҳужжатларни тайёрлаш, миқдорий таҳлилни - титрлаш, СФ, ГСХ ва ЮССХ усуллари билан олиб борилган аналитик услубларини валидациялаш, дори препаратларни барқарорлиги ва яроқлилик муддатларини белгилашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни олиб бориш жараёнида физик, физик-кимёвий, фармакологик ва микробиологик усуллардан, ҳамда таклиф этилган кимёвий тажрибалар ва физик-кимёвий синовлар натижаларини статистик қайта ишлаш замонавий компьютер дастуридан фойдаланилган. Илмий тадқиқотларда ишлаб чиқилган норматив ҳужжатларга мувофиқ субстанциялар ва дори шакллари сифатини назорат қилиш ва стандартлаштириш учун «Чинлиги» ва «Миқдорий таҳлил» кўрсаткичларини аниқлашда титрлаш усуллари, спектрал усуллар (ИҚ спектроскопия, ААС, спектрофотометрия), хроматографик усуллар (ЮҚХ, ГХ, ЮССХ), гел-гел-тест, ИСП - МС каби усуллар қўлланилди. Субстанцияларни тозалигини баҳолашда «Қолдиқ органик эритувчилар» кўрсаткичларини аниқлашда ГХ усули амалга оширилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Глигисцин деб номланган гепатопротектор фаолликка эга бўлган рух, глицирризин кислотаси ва гистидин сақлаган янги аралаш лигандли координацион бирикмасининг олиниш усули ишлаб чиқилган ҳамда ИҚ-спектроскопия ва дериватографик таҳлиллар натижалари асосида таркиби, хоссалари ва тузилиши аниқланган;

субстанциялар ва уларнинг дори шакллари стандартлаштириш асосланган, сифатни назорат қилишнинг муқобил услублари ишлаб чиқилган ва миқдорий баҳолаш усуллари аниқланган ҳамда барқарорлиги белгиланган;

илк бор Глигисцин, Коамид ва Кобальт-30 субстанцияларда қолдиқ органик эритувчи миқдори ГХ усулида, чинлиги ва ёт моддалари ЮҚХ ва ЮССХ усулларида, оғир металллар атом-абсорбцион спектроскопияси усулида, микроэлементларни миқдори ИБП-МС усулида аниқланган;

моддалар ва уларнинг дори шакллари сифат ва миқдорий баҳолашнинг муқобил усуллари ишлаб чиқилган;

илк бор субстанциялар ва уларнинг дори шакллари учун замонавий таҳлил усуллари назарий ва экспериментал асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

олинган натижалар асосида 3d-металларнинг мураккаб бирикмаларини глицирризин кислотасининг бошқа ҳосилалари билан синтез қилиш ва аниқлаш учун фойдаланиш мумкинлиги белгиланган;

субстанциялар ва уларнинг дори шакллари халқаро стандартлар талабларига мувофиқ стандартлаш услублари ишлаб чиқилган, тавсия этилган юқори самарали суюқлик хроматография усулининг асосий валидацион кўрсаткичлари аниқланган;

субстанциялар учун янги сифат кўрсаткичи «органик эритувчининг қолдиқ миқдори» ва «Коамид-RG» 1% инъекцион эритмаси учун янги «бактериал эндотоксинлар» сифат кўрсаткичлари ишлаб чиқилган;

дори шакллари учун яроқлилиқ муддати белгиланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот давомида олинган натижалар замонавий физик-кимёвий, статистик ва фармакологик тадқиқотлар асосида тасдиқланган. Олиб борилган тадқиқотлар аккредитациядан ўтган аналитик лабораториялар ва саноат миқёсида синаб кўрилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти терапевтик самарадорлиги жиҳатидан хорижий дори воситаларидан кам бўлмаган, иқтисодий рақобатбордош бўлган баъзи бир 3d-металлар билан координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқариш имконияти билан белгиланганлиги ҳамда сифатни назорат қилиш талаб ва меъёрлари халқаро стандартларга мувофиқлаштирилганлиги билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти Со(II) сақлаган гемопоезни стимулловчи дори воситасига меъерий ҳужжатлар тасдиқланганлиги, ушбу препаратни ишлаб чиқарилиши ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга бўлиб, импорт қилинадиган препаратларни ўрнини босишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Со(II) ва Zn(II) нинг янги биокомплексларини яратиш, стандартлаш ва уларнинг хоссаларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

коамид субстанцияси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тиббиётда қўллашга рухсат этилган (КФМ 42 У3-22175941-3036-2017). Натижада анемияга қарши воситаларни яратиш имконини берган;

«Коамид-RG» 1% инъекцион эритмаси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тиббиётда қўллашга рухсат этилган (КФМ 42 У3-22175941-3035-2017). Натижада гемопоезни ошириш воситалар ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

биокомплекслар яратиш ва стандартлаш, уларни хоссаларини

ўрганишга оид натижалар асосида «5510500-фармация» ва «5510600-саноат фармацияси» бакалаврият таълим йўналиши бўйича «Фармацевтик кимё» дарслиги чоп этилган (Гувоҳнома №654-404 (1 жилд); №654-405 (2 жилд). Натижада бакалаврият талабаларининг дори воситаларининг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш соҳасидаги билимларини бойитиш ва мустаҳкамлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Илмий натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси ОАК докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан 9 та республика ва 3 та хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги асосланиб, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети белгиланган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, тадқиқот натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ва ишончлилиги, олинган натижаларнинг амалга оширилиши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

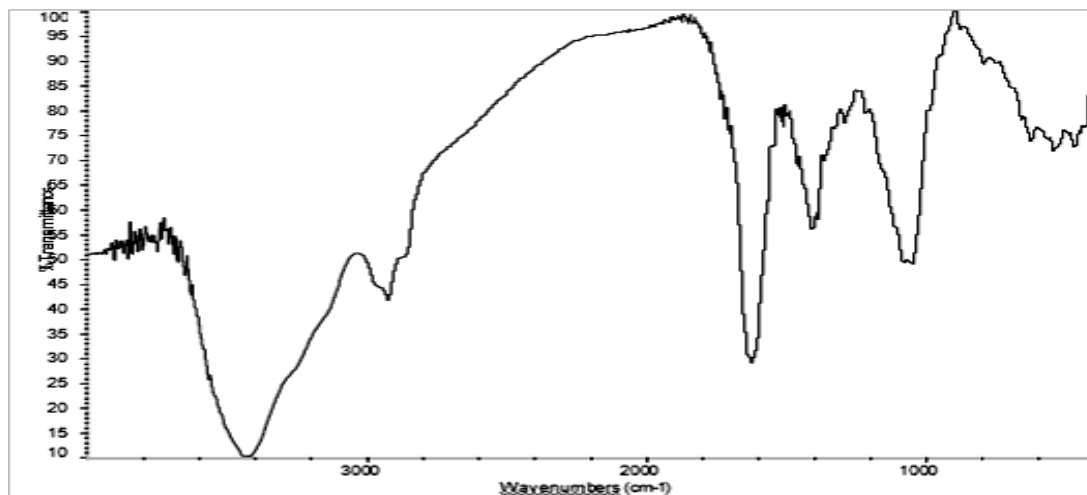
«Биометаллар билан координацион бирикмалар асосида дори препаратларни яратишнинг замонавий ҳолати. Сифатини баҳолаш усуллари ва кўрсаткичлар» деб номланган диссертациянинг биринчи бобида адабиёт маълумотларини таҳлил қилиш асосида биоэлементларнинг координацион бирикмаларига асосланган дори воситаларини яратишнинг ҳозирги ҳолати акс эттирилган бўлиб, янги дори воситаларини яратиш учун глицирризин кислотаси потенциал биолиганд, шунингдек дори воситаларини стандартлаштириш ва сифатни таъминлашнинг замонавий жиҳатлари ва аналитик усулларни текширишнинг асосий тамойиллари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқотлардаги дастлабки реагентлар ва объектлар»** деб номланган иккинчи бобида дастлабки моддалар, тадқиқот материаллари ва объектлари, ускуналар ва тадқиқот усуллари келтирилган.

«Глигисцин субстанцияси ва таблетка дори шаклини олиниши, сифат назорати, стандартлаш ва валидацияси» деб номланган учинчи бобида Глигисцин дори моддасини олиниш усуллари, хоссалари ва тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган. Глигисцин дори моддаси ва таблеткаларни хроматографик ва оптик усулларни қўллаган ҳолда сифатини назорат қилиш, стандартлаштириш усуллари ва валидациялаш тадбирлари ишлаб чиқилиб, ўрганилаётган объектлар тозалиги ва ёт аралашмалар

аниқлаш усуллари берилган.

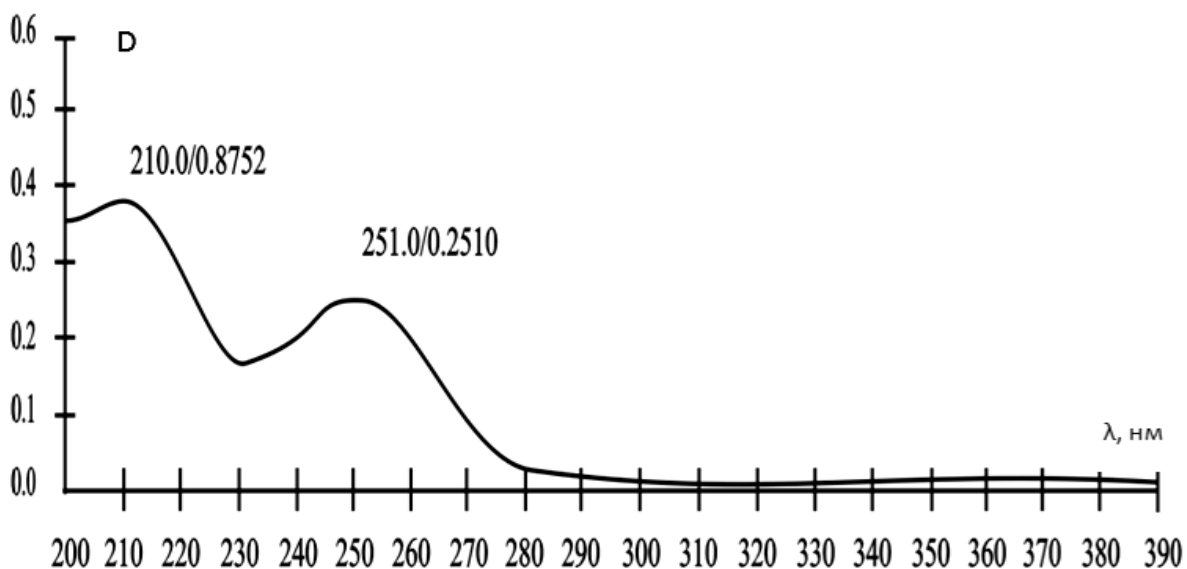
Препаратни идентификациялаш учун ИҚ-спектроскопия усули тавсия этилган (1-расм).



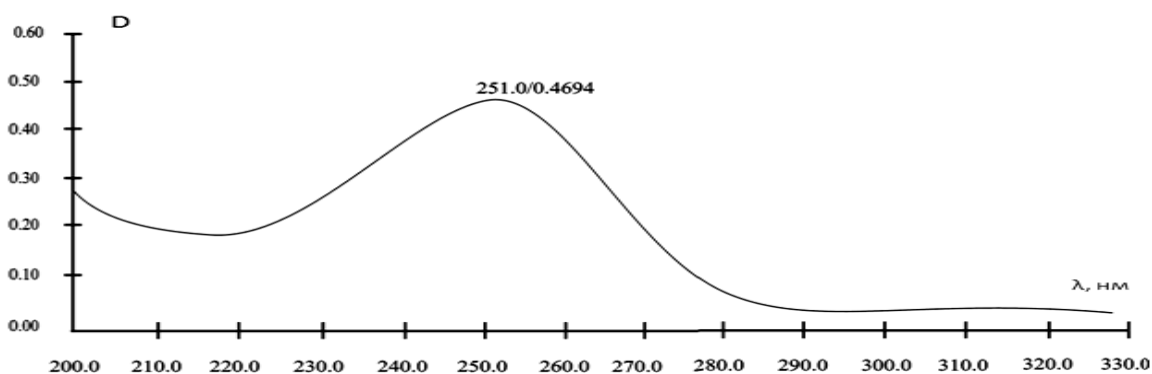
1-расм. Глигисцин дори моддасининг ИҚ-спектри

ИҚ-спектроскопия усули ассосида шуни тасдиқлаш мумкинки Глигисцин таркибидаги глицирризин кислота монодентант, гистидин-бидентант координацияга учрайди.

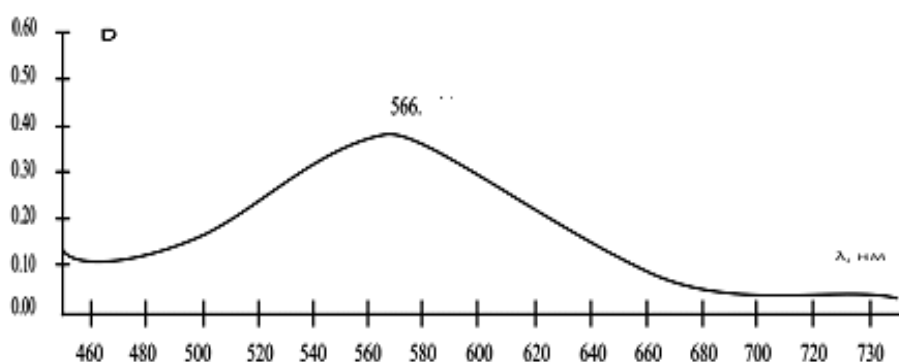
Глигисцин таблеткалари мисолида, фаол моддаларнинг чинлиги ва миқдорини аниқлашда кўринадиган нур ютилиш соҳасидаги УБ-спектрлар 2-5 расмларда келтирилган.



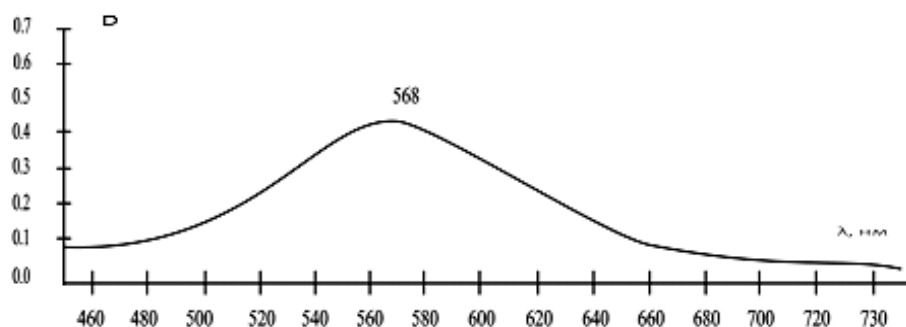
2- расм. Глигисцин таблетка эритмасининг спектри



3-расм. ГК ишчи стандарт намуна эритмасининг УБ спектри



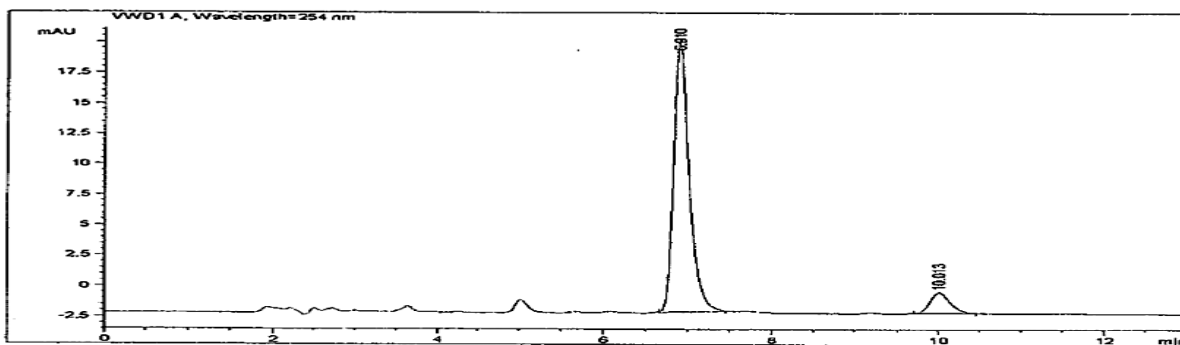
4-расм. Глигисцин таблеткаларнинг кўринадиган соҳадаги ютилиш спектри



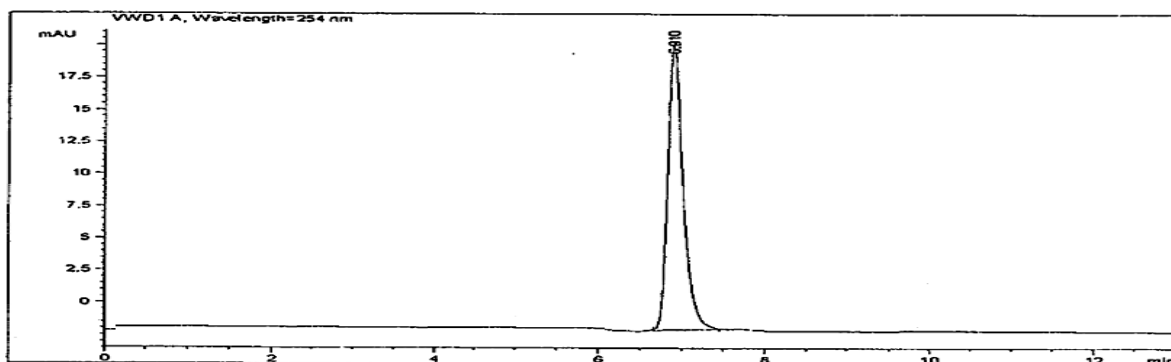
5-расм. Гистидин ИСН кўринадиган соҳадаги ютилиш спектри

Расмлар шуни кўрсатдики, Глигисцин таблеткалардаги характерли ютилиш максимуми ишчи стандарт намуна эритмаларидаги максимум билан бир хил.

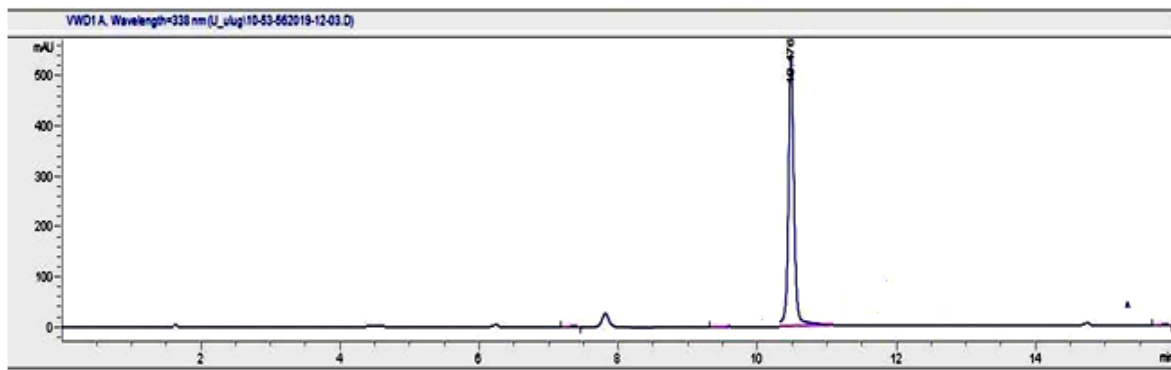
Миқдорий таҳлил учун муқобил ва бирлаштирилган усул сифатида ЮССХ усули ишлаб чиқилган бўлиб, у бир вақтнинг ўзида чинлик, ёт аралашмалар ва миқдорий таҳлилни аниқлаш имконини беради. 6-9 расмларда стандарт ва текширилувчи намуналарнинг ушланиш вақтлари хроматограммалари келтирилган.



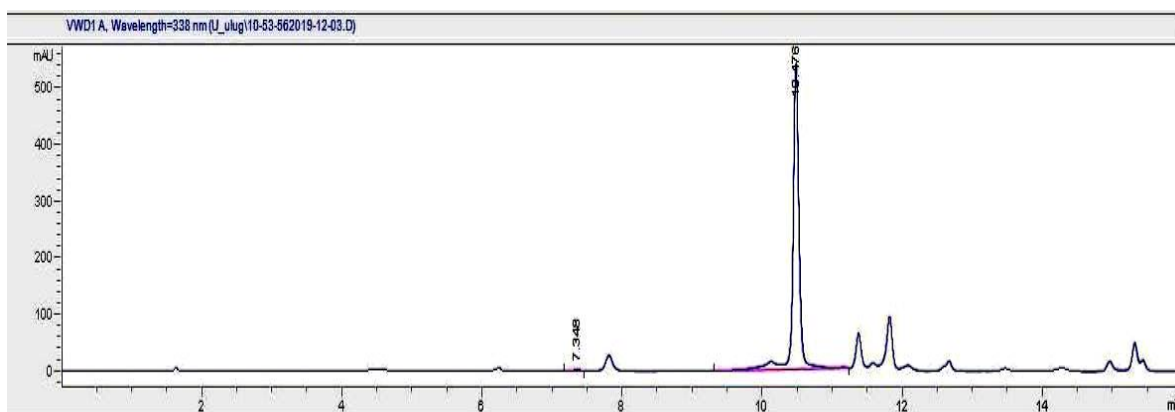
6-расм. Глигисцин таблеткаларида глицирризин кислота эритмасининг хроматограммаси



7-расм. Глицирризин кислота стандарт намуна эритмасининг хроматограммаси



8-расм. Гистидин эритмаси стандарт намуна эритмасининг хроматограммаси



9- расм. Глигисцин таблеткаларида гистидин эритмасининг хроматограммаси

Олиб борилган изланиш натижалари 1,2- жадвалда келтирилган.

1-жадвал

ЮССХ усулида Глигисцин таблеткасидаги глицирризин
кислотасини миқдорий таҳлил натижалари

Серия рақами	№	Препаратнинг аниқ тортмаси, г	Чўққи майдони, S	Глицирризин кислота миқдори, мг/таб	Метрологик тавсифи	
1.1	1	0,0102	22981	89,0	$X_{cp}=89,26$ $f=4$ $S^2=0,0980$ $S=0,3130$ $S_x=0,1400$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,8701$ $\Delta X_{cp}=0,3687$ $\varepsilon=0,9749\%$ $\varepsilon_{cp}=0,4360\%$
	2	0,0104	24040	89,1		
	3	0,0105	24160	89,2		
	4	0,0102	23617	89,8		
	5	0,0105	23775	89,2		
1.2	1	0,0102	23459	89,0	$X_{cp}=89,48$ $f=4$ $S^2=0,1370$ $S=0,3701$ $S_x=0,1655$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=1,0288$ $\Delta X_{cp}=0,4601$ $\varepsilon=1,1490\%$ $\varepsilon_{cp}=0,5142\%$
	2	0,0103	23618	89,8		
	3	0,0104	23538	89,9		
	4	0,0102	23657	89,3		
	5	0,0108	23736	89,4		
1.3	1	0,0107	23499	89,3	$X_{cp}=89,22$ $f=4$ $S^2=0,037$ $S=0,1923$ $S_x=0,0860$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,5345$ $\Delta X_{cp}=0,2390$ $\varepsilon=0,5993\%$ $\varepsilon_{cp}=0,2680\%$
	2	0,0104	23578	89,52		
	3	0,0105	23655	89,1		
	4	0,0103	23617	89,0		
	5	0,0104	23578	89,21		
1.4	1	0,0107	24012	89,3	$X_{cp}=89,38$ $f=4$ $S^2=0,0170$ $S=0,1304$ $S_x=0,0583$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,3625$ $\Delta X_{cp}=0,1621$ $\varepsilon=0,4055\%$ $\varepsilon_{cp}=0,1813\%$
	2	0,0104	23894	89,2		
	3	0,0106	23973	89,5		
	4	0,0107	23652	89,5		
	5	0,0105	23933	89,4		
1.5	1	0,0103	23775	89,3	$X_{cp}=89,56$ $f=4$ $S^2=0,0280$ $S=0,1673$ $S_x=0,0748$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,4650$ $\Delta X_{cp}=0,2080$ $\varepsilon=0,5194\%$ $\varepsilon_{cp}=0,2322\%$
	2	0,0104	23894	89,7		
	3	0,0105	23736	89,5		
	4	0,0104	23854	89,6		
	5	0,0105	23891	89,7		

2-жадвал

ЮССХ усулида Глигисцин таблеткасидаги гистидинни
миқдорий таҳлил натижалари

Серия рақами	№	Препаратнинг аниқ тортмаси, г	Чўққи майдони, S	Гистидин миқдори, мг/таб	Метрологик тавсифи	
	1	0,0508	5634	34,5	$X_{cp}=34,38$ $f=4$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,3625$
	2	0,0512	5629	34,4		

1.1	3	0,0506	5645	34,5	$S^2=0,0170$	$\Delta X_{cp}=0,1621$
	4	0,0505	5638	34,2	$S=0,1304$	$\varepsilon=1,0543\%$
	5	0,0509	5641	34,3	$S_x=0,0583$	$\varepsilon_{cp}=0,4715\%$
1.2	1	0,0513	5647	34,4	$X_{cp}=34,42$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	0,0510	5648	34,5	$f=4$	$\Delta X=0,2324$
	3	0,0514	5652	34,4	$S^2=0,0070$	$\Delta X_{cp}=0,0985$
	4	0,0507	5654	34,3	$S=0,0836$	$\varepsilon=0,6757\%$
	5	0,0508	5638	34,5	$S_x=0,0374$	$\varepsilon_{cp}=0,3022\%$
1.3	1	0,0509	5643	34,4	$X_{cp}=34,3600$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	0,0511	5647	34,3	$f=4$	$\Delta X=0,4214$
	3	0,0512	5639	34,3	$S^2=0,0230$	$\Delta X_{cp}=0,1884$
	4	0,0516	5646	34,2	$S=0,1516$	$\varepsilon=1,2270\%$
	5	0,0511	5653	34,6	$S_x=0,0678$	$\varepsilon_{cp}=0,5487\%$
1.4	1	0,0512	5652	34,2	$X_{cp}=34,30$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	0,0514	5648	34,4	$f=4$	$\Delta X=0,2780$
	3	0,0510	5642	34,2	$S^2=0,0100$	$\Delta X_{cp}=0,1243$
	4	0,0515	5648	34,3	$S=0,1000$	$\varepsilon=0,8104\%$
	5	0,0519	5648	34,4	$S_x=0,0447$	$\varepsilon_{cp}=0,3624\%$
1.5	1	0,0511	5635	34,5	$X_{cp}=34,42$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	0,0509	5659	34,4	$f=4$	$\Delta X=0,2324$
	3	0,0512	5645	34,3	$S^2=0,0070$	$\Delta X_{cp}=0,9847$
	4	0,0516	5648	34,4	$S=0,0836$	$\varepsilon=0,6757\%$
	5	0,0518	5655	34,5	$S_x=0,0374$	$\varepsilon_{cp}=0,3022\%$

Ёт аралашмаларни ЮҚХ усули билан аниқланди, бунда миқдори 1 % дан ошмаслиги бўйича меъёр белгиланди.

Цинк микроэлементининг миқдорини аниқлаш учун комплексонометрик усули билан бир қаторда кам миқдордаги намуналардан аниқлаш имкониятини берадиган сезувчанлини юқори бўлган МС-ИБП усули таклиф қилинди. Бунда иккита усулда олинган натижалар 4,45%-5,45% оралиғида бўлди.

Хавфсизлик сифати кўрсаткичларидан бири қолдиқ органик эритувчиларнинг мавжудлигидадир. Қолдиқ органик эритувчилар-фармацевтик моддалар ёки дори препаратлари ишлаб чиқаришнинг исталган босқичида ишлатиладиган ёки ҳосил бўладиган учувчан эритувчилардир, уларнинг миқдори мажбурий ҳисобга олиниши сифатни таъминлаш имконини беради.

Шуни ҳисобга олган ҳолда, биз томонимиздан ўрганилаётган моддадаги қолдиқ органик эритувчини аниқлаш усули ишлаб чиқилди, бунда намунада этил спирти аниқланди. Этил спирти токсиклик даражаси 3 синфга мансуб бўлиб, заҳарлилик даражаси паст (GMP қоидалари ёки бошқа сифат талаблари бўйича меъёрлаштирилган), миқдори 0,2% дан ошмаган ва стандарт талабларига жавоб беради. Олиб борилган тадқиқотлар натижалари 3-жадвалда келтирилган.

Глигисцин субстанция таркибидаги қолдиқ органик эритувчининг аниқлаш натижалари

Сериялар	Этил спирти миқдори, %	
	0,2% ошмаслиги керак	Экспериментал топилган натижалар, %
1	≤0,2%	0,02
2	≤0,2%	0,04
3	≤0,2%	0,05
4	≤0,2%	0,05
5	≤0,2%	0,01

Шундай қилиб, замонавий талабларга мувофиқ, шунингдек «Дори воситаларнинг хавфсизлиги Умумий техник регламент» (Ўзбекистон Республикасининг 27.10.2016 йилдаги 365-сонли қарорига илова) бўйича, Глигисцин дори моддаси ва таблеткалари учун мажбурий сифат кўрсаткич стандартлари тасдиқланди. Натижалар 4, 5-жадвалларда кўрсатилган.

4-жадвал

Глигисцин субстанциясининг спецификацияси

Кўрсаткич	Усул	Меъёр
Тасвирланиши	Визуал	Аморф кукун оч сарикдан сарик ранггача.
Эрувчанлиги	ДФ XI, 1 нашр, б. 175.	Сувда жуда кам эрийди, спирт, ацетон ва эфирда эримайди, ишқор эритмаларида эрийди
Чинлиги 1. Глицирризин кислотаси 2. Гистидин 3. Цинк	1.Тритерпен сапонинларга сифат реакция, СФ, ЮССХ; 2.Нингидрин билан сифат реакция, ФЭК, ЮССХ; 3.Сифат реакция (ДФ XI, 1 нашр, б.165); ИҚ-спектроскопия	Стандарт намуналарга нисбатан ранг, ютилиш максимуми ва ушланиш ватлари кузатилиши лозим.
Суюқланиш ҳарорати	ДФ XI, 1 нашр, б. 16.	235 ⁰ С, парчаланиш билан
Ёт аралашмалар	1. ТСХ (ГК, Гис) 2. ЮССХ (йиғиндиси)	1% дан ошмаслиги керак 1% дан ошмаслиги керак
Қолдиқ органик эритувчилар	ГХ (этил спирти)	0,2% дан ошмаслиги керак
Сульфат кули	ДФ XI	0,1% дан ошмаслиги керак
Оғир металлар	ДФ XI (ААС)	0,001% дан ошмаслиги керак
Қуритишда оғирликнинг йўқолиши	Гравиметрик (ДФ XI)	10,5%дан ошмаслиги керак
Микробиологик тозалиги	ЕФ	1 г препаратда умумий

	Тўғридан-тўғри экиш усули	аэроб бактериялардан 1000дан ошмаслиги лозим, 1 г даги умумий замбуруғларнинг сони – 100 КОЕ дан ошмаслиги керак, 1 г даги энтеробактериялар, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus бўлмаслиги керак.
Микдорий таҳлил 1. Глицирризин кислотаси 2. Гистидин 3. Цинк	1. СФ, ЮССХ; 2. ФЭК, ЮССХ 3. Комплексонометрик, ИБП-МС	1. 59,10% - 62,30 %; 2. 22,3% - 24,3%; 3. 4,45% - 5,45%.

5- жадвал

Глигисцин таблеткаларнинг спецификацияси

Кўрсаткич	Усул	Меъёр
Тасвирланиши	Визуал	Сариқ рангли текис цилиндр шаклидаги таблеткалар. Ташқи кўриниши бўйича улар ДФ XI, 2-сон, б. 154 келтирилган талабларга жавоб бериши керак.
Чинлиги 1.Глицирризин кислотаси 2.Гистидин 3.Цинк	1.Тритерпен сапонинларга сифат реакция, СФ, ЮССХ; 2.Нингидрин билан сифат реакция, ФЭК, ЮССХ; 3.Сифат реакция (ДФ XI, 1 нашр, б.165), ИК-спектроскопия	Стандарт намуналарга нисбатан ранг, ютилиш максимуми ва ушланиш вақтлари кузатилиши керак.
Ўртача оғирлик ва ўртача оғирликдан четланиш	ДФ XI,1 нашр, б.154	0,2 г±7,5%
Парчаланувчанлик	ДФ XI,1 нашр, б.154	15 дақиқадан ошмаслиги керак
Ишқаланувчанлик		97% дан кам бўлмаслиги
Синишга булган чидамлилиқ		30 Н дан кам эмас
Эрувчанлик	Спектрофотометрик	75% дан кам эмас
Ёт аралашмалар	ТСХ ЮССХ	Жами 1% ошмаслиги керак Жами 1% ошмаслиги керак
Микробиологик тозалиги	ЕФ	1 г препаратда умумий аэроб бактериялардан 1000 дан ошмаслиги лозим, 1 г даги умумий

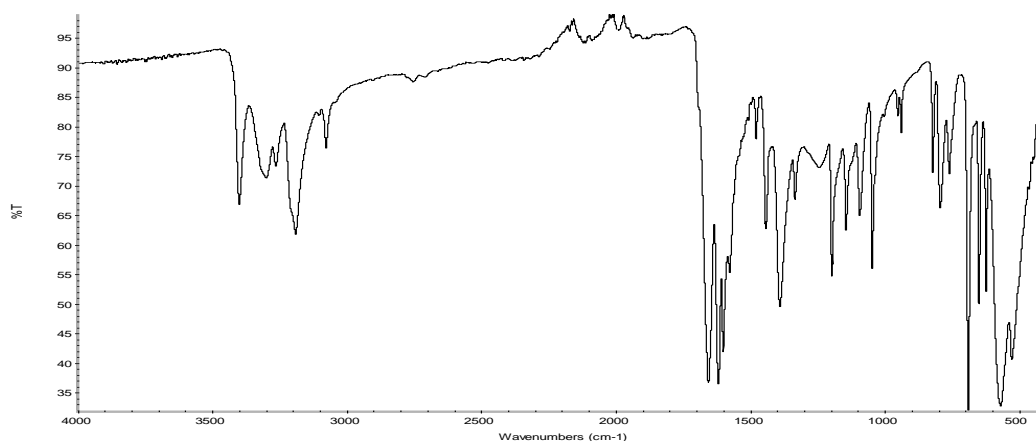
		замбуруғларнинг сони – 100 КОЕ дан ошмаслиги лозим, 1 г даги энтеробактерилар, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus бўлмаслиги керак.
Микдорий таҳлил Глицирризин кислотаси Гистидин Цинк	СФ, ЮССХ; ФЭК, ЮССХ Комплексонометрик	Таблеткалардаги микдори: 88,7 мг - 93,4 мг 33,4 мг – 36,4 мг 6,6 мг-8,1 мг

Юқоридаги таҳлил ишларида олинган натижада Глигисцин субстанцияси ва дори шакли маъерий хужжатлар талабларига жавоб беришини кўрсатади.

Валидация сифатни таъминлаш тизимининг муҳим қисми эканлигини ҳисобга олган ҳолда, биз томонимиздан микдорий таҳлил усубини асосий мезонлар: қайтарувчанлик, ўзига хослик (селективлик), аниқлик ва чизиқлилиқ кўрсаткичлари бўйича валидацияси олиб борилди.

Тўртинчи боб «**Коамид субстанцияси ва дори шаклини сифат назоратини такомиллаштириш, стандартлаш ва валидацияси**» деб номланган. Ушбу бобда Техник Регламентга мувофиқ (ЎзР ВМ нинг 27.10.2016г. №365-сон қарорига илова) сифат назорат усулларини стандартлаштириш маълумотлари келтирилган бўлиб, мажбурий сифат кўрсаткичлари нормалари тасдиқланган.

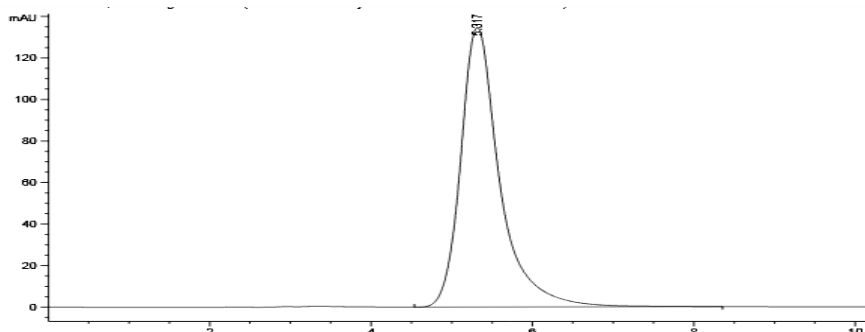
Коамид субстанцияни чинлигини аниқлаш учун 10-расмда келтирилган ИҚ-спектр тавсия этилган. Бунда коамид субстанциясига хос нур ютилиш йўллари бир хил бўлиши белгиланган.



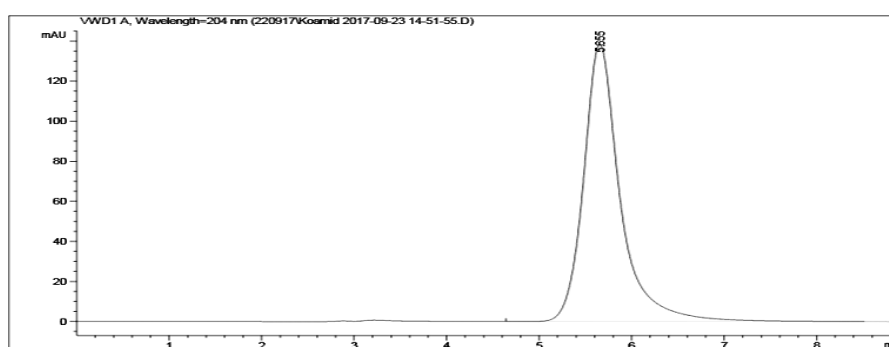
10-расм. Коамид субстанциясининг ИҚ-спектри

Шу билан бирга, Коамид субстанцияси ва «Коамид-RG» 1% ли инъекцион эритмаларини микдорий таҳлили учун муқобил ва сезувчанлиги юқори бўлган ЮССХ усули таклиф қилинди. Бу усул бир вақтда ёт аралашмаларни аниқлаш учун ҳам қўлланилади.

11,12-расмларда келтирилган хроматограммаларда «Коамид-RG» 1% инъекцион эритмаси ва ишчи стандарт намуна эритмаси учун бир хил ушланиш вақтини кўрсатади.



11-расм. Коамид ишчи стандарт намуна эритмасининг хроматограммаси



12-расм. «Коамид-RG» 1% инъекцион эритмасининг хроматограммаси

Олинган миқдорий таҳлил натижалари қуйидаги б-жадвалда келтирилган.

б-жадвал

ЮССХ усулида «Коамид-RG» 1% инъекцион эритмасини миқдорий таҳлил натижалари

Серия рақами	№	Олинган намуна хажми, мл	Чўкки майдони, S	Миқдори, %	Метрологик тавсифи	
1	1	1,0	3809	0,98%	$X_{cp}=0,9860$ $T(95\%; 4)=2,78$ $f=4$ $S^2=0,00003$ $S=0,0054$ $S_x=0,0024$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,0150$ $\Delta X_{cp}=0,0067$ $\varepsilon=1,5442\%$ $\varepsilon_{cp}=0,6906\%$
	2	1,0	3810	0,99%		
	3	1,0	3805	0,99%		
	4	1,0	3809	0,98%		
	5	1,0	3810	0,99%		
2	1	1,0	3806	0,97%	$X_{cp}=0,982$ $T(95\%; 4)=2,78$ $f=4$ $S^2=0,0001$ $S=0,0109$ $S_x=0,0048$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,0303$ $\Delta X_{cp}=0,0135$ $\varepsilon=3,1011\%$ $\varepsilon_{cp}=1,3868\%$
	2	1,0	3811	0,99%		
	3	1,0	3805	0,97%		
	4	1,0	3812	0,99%		
	5	1,0	3811	0,99%		
3	1	1,0	3815	0,99%	$X_{cp}=0,978$ $T(95\%; 4)=2,78$ $f=4$ $S^2=0,00007$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,0232$ $\Delta X_{cp}=0,0104$
	2	1,0	3804	0,98%		
	3	1,0	3801	0,97%		

	4	1,0	3808	0,98%	S=0,00836	$\varepsilon=2,3782\%$
	5	1,0	3810	0,97%	$S_x=0,0037$	$\varepsilon_{cp}=1,0635\%$
4	1	1,0	3815	0,98%	$X_{cp}=0,9840$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	1,0	3822	0,99%	f=4	$\Delta X=0,0152$
	3	1,0	3817	0,98%	$S^2=0,00003$	$\Delta X_{cp}=0,0068$
	4	1,0	3809	0,98%	S=0,00547	$\varepsilon=1,5474\%$
	5	1,0	3818	0,99%	$S_x=0,0024$	$\varepsilon_{cp}=0,6920\%$
5	1	1,0	3825	1,01%	$X_{cp}=1,004$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	1,0	3818	0,99%	f=4	$\Delta X=0,0372$
	3	1,0	3828	1,01%	$S^2=0,00018$	$\Delta X_{cp}=0,0166$
	4	1,0	3822	1,02%	S=0,0134	$\varepsilon=3,7149\%$
	5	1,0	3819	0,99%	$S_x=0,0060$	$\varepsilon_{cp}=1,6613\%$

Инъекицион эритмаларни сифатини назорат қилиш учун пироген хоссаларини ўрганиш жараёнида муқобил усул – текширилувчи эритмадаги бактериал эндотоксинлар таркибини аниқлашдан ҳам фойдаланилди. Шу муносабат билан хавфсизлик кўрсаткичларини стандартлаштириш бўйича кейинги тадқиқот мақсади «Remedy Group» МЧЖ корхонасида ишлаб чиқарилган «Коамид-RG» 1% инъекицион эритма таркибидаги бактериал эндотоксинлар миқдорининг максимал даражасини аниқлашдан иборат бўлди.

Маълумки, янги ишлаб чиқилган препаратда бактериал эндотоксинларнинг чегаравий таркибининг қиймати кўрсатилмаган бўлса, у ҳолда ҳисоблаш қуйидаги формула ёрдамида амалга оширилади:

$$A=K/M (I);$$

Бу ерда, A–эндотоксинларнинг рухсат этилган максимал концентрацияси;

K – пирогенлик чегара зонаси (ЭБ/кг/час): парентерал юборишга мўлжалланган эритмалар учун бу қиймат 5,0 ЭБ/мл/кг га тенг бўлиши керак;

M – тажриба давомида бир кг вазнга препаратнинг максимал дозаси: препарат учун 1,425 мг / кг / соат га тенг.

Бактериал эндотоксинларнинг миқдорини ҳисоблаш УФМ 42-Уз-000-1010-2010 талабига биноан олиб борилди. Бунда қуйидаги натижалар олинди:

Препаратнинг максимал рухсат этилган суюлтиришининг нисбати 1:1166,0;

2. Аниқланаётган эритманинг суюлтириш нисбати 1:1166,0;

3. Аниқланаётган эритманинг рН қиймати 7,4 тенг.

Бактериал эндотоксинларнинг миқдорини ҳисоблаш қуйидаги формула бўйича ҳисобланди: $A=5,0/1,425=3,5$

Тадқиқотлар ва ҳисоблаш натижасида бактериал эндотоксинларнинг миқдори 3,56 ЭБ/мг дан ошмаслиги аниқланди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида Коамид субстанцияси ва унинг дори шакли учун спецификация шакллантирилди. Натижалар 7 ва 8 жадвалда келтирилган.

Коамид субстанциясининг спецификацияси

Кўрсаткич	Усул	Меъёр
Тасвирланиши	Визуал	Хидсиз бинафша кукун.
Эрувчанлиги	ДФХІ, 1 нашр, б.175.	Сувда осон эрийди, спиртда, эфирда, хлороформда, ацетонда амалда эримайди.
Чинлиги	Сифат реакциялар, ИК-спектроскопия, ЮССХ	Ранг хосил булиши керак; Стандарт намуналарга нисбатан ютилиш максимуми ва ушланиш вақти кузатилиш лозим.
Суюқланиш харорати	ДФ ХІ, 1 нашр, б.16.	300 ⁰ С, парчаланиш билан.
Тиниқлиги	Визуал, ДФ ХІ, 1 нашр, б.194	10 мл да 0,1 г препарат эритмаси сув билан солиштирганда тиниқ бўлиши керак.
Ранглилиги	ДФ ХІ, 1 нашр, б.198.	Сув билан таққослаганда рангсиз бўлиши керак.
рН	Потенциометрик; ДФ ХІ, 1 нашр, б. 113	5,5 до 6,5
Қуритишда оғирликнинг йўқолиши	ДФ ХІ, 1 нашр, б.176	Қуритишдаги оғирликнинг йўқолиши 5% лан ошмаслиги керак.
Ёт аралашмалар	Сифат реакциялар ЮССХ ЮҚХ	0,25% дан ошмаслиги керак 0,25% дан ошмаслиги керак
Қолдиқ органик эритувчилар	ГХ (этил спирти)	0,2% дан ошмаслиги керак
Сульфат кули	ДФ ХІ	0,05 % дан ошмаслиги керак
Оғир металлар	ДФ ХІ (ААС)	0,001% дан ошмаслиги керак
Микробиологик тозаллиги	ЕФ	1 г препаратда умумий аэроб бактериалар сони 10 ³ , умумий замбуруғларнинг сони 10 ² дан ошмасли, ҳамда Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa ва Staphylococcus aureus сақламаслиги керак.
Миқдорий таҳлили	Титриметрик (комплексометрик), ЮССХ	98%-101%

«Коамид-RG» 1% инъекция учун эритмасининг спецификацияси

Кўрсаткич	Усул	Меъёр
Тасвирланиши	Визуал	Пушти рангли тиниқ эритма
Чинлиги	Сифат реакциялар, ЮССХ	Ранг хосил булиши керак; Стандарт намунага нисбатан ушланиш вақти кузатилиш лозим.
Тиниқлиги	Визуал, ДФ ХІ, 1 нашр, б.194	Эритма тиниқ бўлиши керак
рН	Потенциометрик; ДФ ХІ, 1 нашр, б. 113	5,5 дан 7,0 гача
Механик аралашмалар	О`z RH-42-15:2008	О`zRH-42-15:2008 да келтирилган талабларга

		жавоб бериши керак
Тўлдириш хажми	ДФ XI, 2 нашр, б.140	Номинал хажмдан кам бўлмаслиги керак
Ёт аралашмалар	ЮҚХ	0,25% дан кўп бўлмаслиги керак
Бактериал эндотоксинлар	Гель-тромб-тес, УФМ 42 Уз-0001-1010-2010	1 мг га 3,56 эБдан кўп бўлмаслиги керак
Токсиклик	ДФ XI, 2 нашр, б.182, УФМ 42 Уз-0004-2339-2013	Препарат токсик бўлмаслиги керак
Стериллик	ДФ XI, 2 нашр, б.187, категория 1	Препарат стерил бўлиши керак
Микдорий таҳлил	Титриметрия (комплексометрия), ЮССХ	98%-101% бўлиши керак.

Олиб борилган таҳлил ишларидаги натижалар Коамид субстанцияси ва дори шакли белгиланган маъёрларга мослигини кўрсатади.

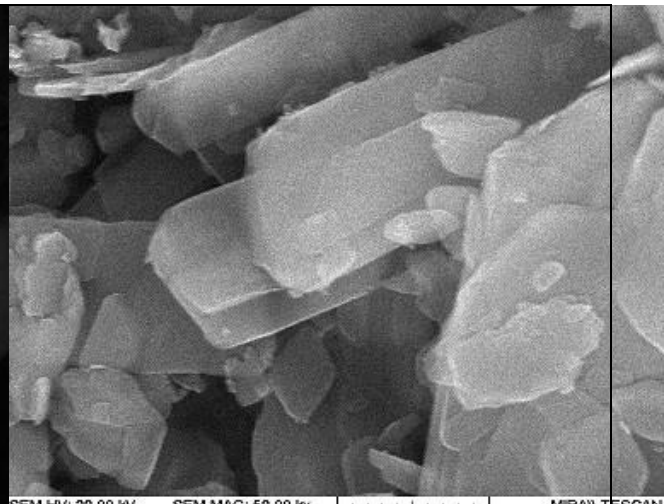
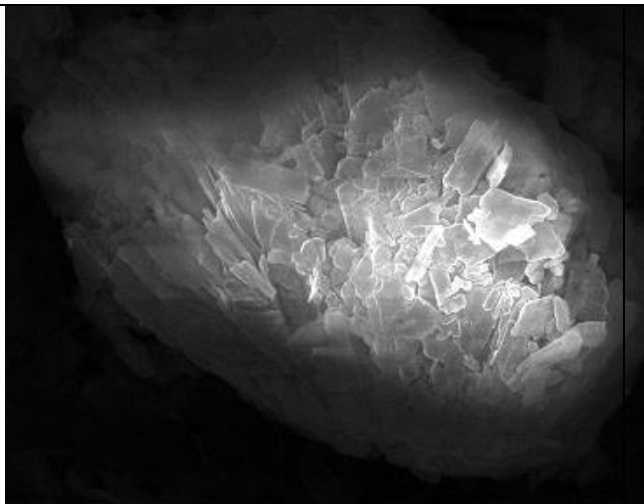
Ушбу бобда таъсир этувчи моддани текширилувчи эритмаларда микдорини аниқлашнинг аналитик услубларини валидациялаш маълумотлари келтирилган.

Бешинчи боб «**Кобальт-30 субстанцияси ва дори шаклини сифат назоратини такомиллаштириш, стандартлаш ва валидацияси**» деб номланган. Ушбу бобда Кобальт-30 субстанциясининг морфологик тузилишини ўрганишда сканерловчи электрон микроскопиядан фойдаланиш ҳақида маълумот берилган.

Кобальт-30 субстанциясининг микротузилмаси EDWARD вакуумли тизим сақлаган Polaronflange (SputterCoater) аппарати ёрдамида пластинкалар устига пуркаб, кейинги таҳлилларни сканерловчи электрон микроскоп ёрдамида ўрганилади. СЭМ да Кобальта-30 нинг ҳар хил катталиқда морфологик микротузилмаси кўрсатилган. Кобальт-30 препаратининг юза морфологияси аниқланган.

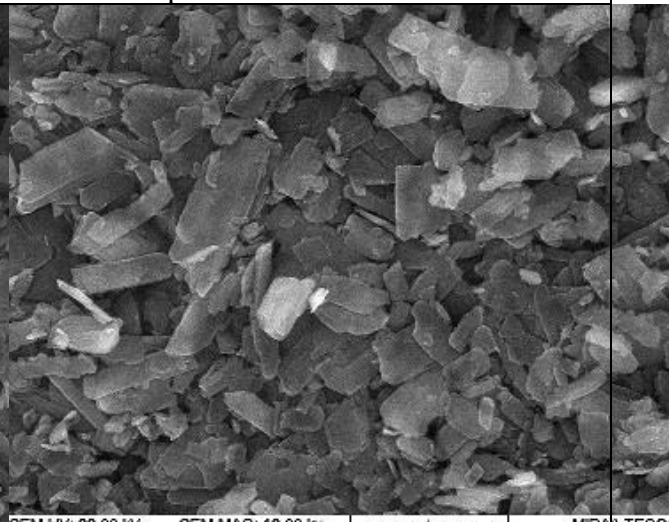
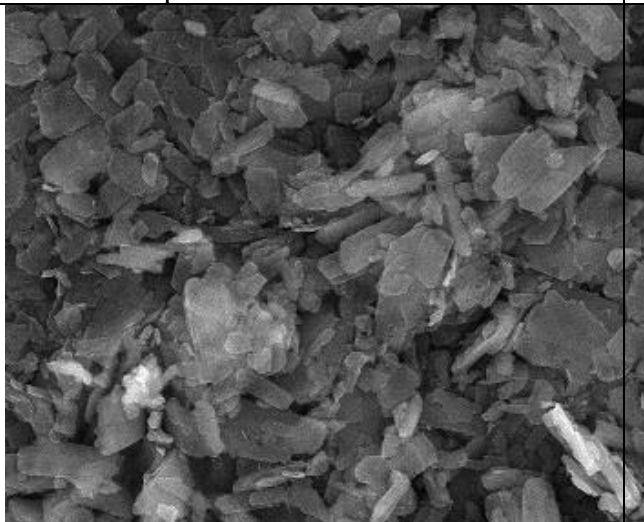
Кобальт-30 препарати микротузилмасининг СЭМ таҳлили нанобирикмасининг кристалл тузилишини аниқ кўрсатади. Бундан ташқари СЭМ таҳлилининг натижалари тасдиқлаган кристалл тузилмасида қоплаш ёки боғлаш жараёнлари олиб борилмади.

Микротузилманинг СЭМ тасвири таҳлили натижасида Кобальт-30 препарати микрозаррачаларнинг бир текис тақсимланиши аниқланди. Тузилма турли шаклларда, ясси пластинкасимондан тортиб мураккаб тузилма шаклларида иборат. Микротузилмаларнинг ўлчами ҳам тасдиқланди, улар 0,2 μm дан 5 μm ёки ундан ортиқ чегараларда келтирилган. Таҳлиллар натижалари 13-расмда кўрсатилган.

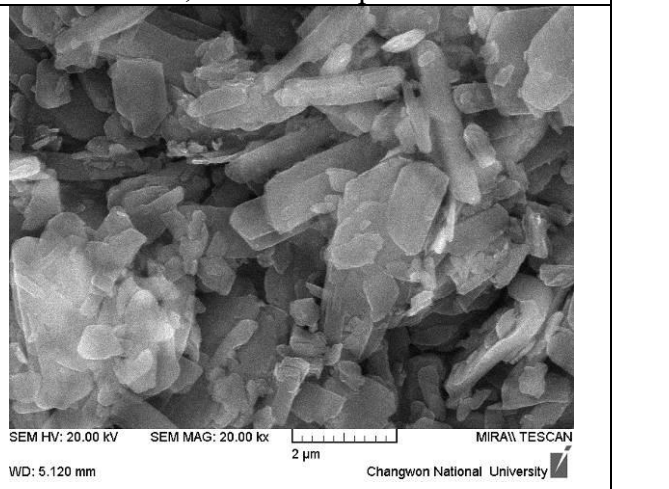
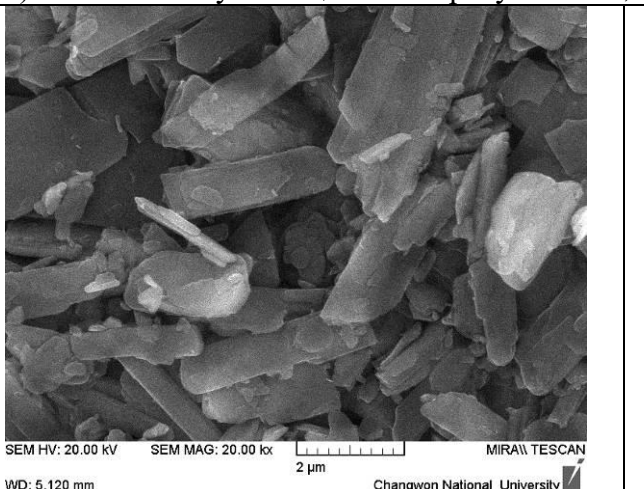


а) Кобальт-30 субстанцияси микротузилмаси, тезлик 20 кВт, катталаштирилган 9 кх

б) Кобальт-30 субстанцияси микротузилмаси, тезлик 20 кВт, катталаштирилган 50кх



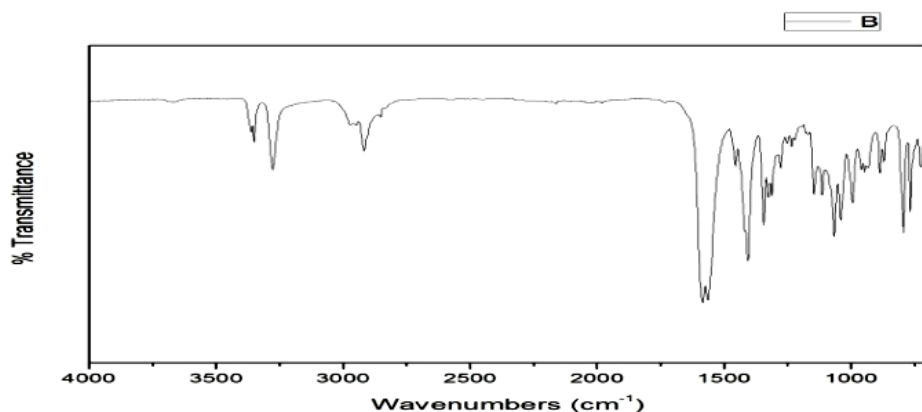
в) Кобальт-30 субстанцияси микротузилмаси, тезлик 20 кВт, катталаштирилган 10кх



д) Кобальт-30 субстанцияси микротузилмаси, тезлик 20 кВт, катталаштирилган 20кх

13-расм. Кобальт-30 субстанциясининг турли каталаштиришдаги микроструктуралари

Кобальт-30 субстанцияни қуйидаги асосий сифат кўрсаткичлар буйича стандартланди: тасвирланиши, эрувчанлиги, чинлиги, эриш харорати, қуритишда оғирликнинг йўқотилиши, ёт аралашмалар, сульфат кули, оғир металллар, микробиологик тозаллиги ва миқдорий таҳлил. Шу билан бирга, анъанавий ва инструментал таҳлил усуллари ишлатилган, булардан: ИҚ, ЮССХ, ГХ, ЮҚХ, ААС. Субстанция чинлигини аниқлаш учун ИҚ спектроскопия усулидан умумий тартиб асосида фойдаланилди (14-расм).

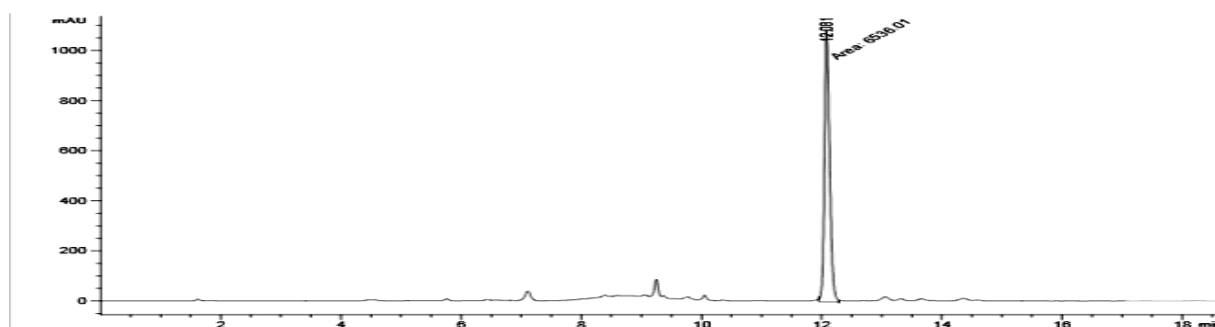


14- расм. Кобальт-30 субстанцияси ИҚ-спектри

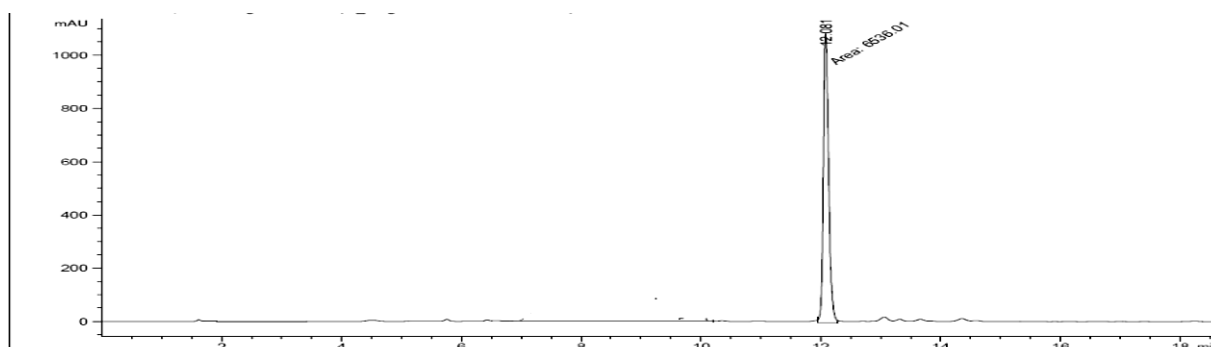
Тошкент фармацевтика институти олимлари томонидан ишлаб чиқилган кобальт ва метиониннинг координацион бирикмаси Кобальт-30 ионловчи нурланиш таъсирини даволашда биргаликдаги гемопозэ бузилишлар ва лейкопенияни даволашда яхши натижа кўрсатган.

Дастлабки тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ёш болалар тиббиёт амалиётида Кобальт-30 препаратини қиём дори шакли ҳолида ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ, бунда барқарорлигини таъминлаш муаммоси ҳамда юқори биологик самарадорликни таъминлашдан ташқари органолептик хусусиятларни яхшилашга эришилди.

Тадқиқотимиз давомида янги «Кобальт-30» қиём дори шиклининг физик-кимёвий хоссалари, таркиби ва барқарорлигини ўрганиб чиқилди. Кейинчалик, биз сироплар талабларига мувофиқ «Кобальт-30» қиёмининг барча сифат кўрсаткичлари буйича стандартлаштирдик. Бунда, таъсир этувчи модданинг чинлигини, ёт аралашмалар ва миқдорий таҳлили учун ЮССХ усули ишлатилди. Олинган хроматограммалар ва миқдорий таҳлил натижалари 15, 16-расмларда ва 9-жадвалда келтирилган.



15-расм. «Кобальт-30» қиёми эритмасининг хроматограммаси



16-расм. Кобальт-30 ИСН эритмасининг хроматограммаси

9-жадвал

ЮССХ усулида «Кобальт-30» қиёмини миқдорий таҳлил натижалари

Серия рақами	№	Олинган намуна хажми, мл	Ўққи майдони, S	Миқдори, %	Метрологик тавсифи	
1	1	10,0	6536	99,98%	$X_{cp}=99,96$ $f=4$ $S^2=0,0016$ $S=0,0408$ $S_x=0,0183$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,1134$ $\Delta X_{cp}=0,0507$ $\varepsilon=1,1136\%$ $\varepsilon_{cp}=0,0508\%$
	2	10,0	6538	99,89%		
	3	10,0	6541	99,99%		
	4	10,0	6532	99,98%		
	5	10,0	6534	99,97%		
2	1	10,0	6547	99,99%	$X_{cp}=99,94$ $f=4$ $S^2=0,0026$ $S=0,0517$ $S_x=0,0231$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,1437$ $\Delta X_{cp}=0,0642$ $\varepsilon=0,1439\%$ $\varepsilon_{cp}=0,0643\%$
	2	10,0	6537	99,89%		
	3	10,0	6544	99,89%		
	4	10,0	6536	99,99%		
	5	10,0	6549	99,97%		
3	1	10,0	6547	99,98%	$X_{cp}=99,93$ $f=4$ $S^2=0,0029$ $S=0,0545$ $S_x=0,0244$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,1515$ $\Delta X_{cp}=0,0677$ $\varepsilon=0,1518\%$ $\varepsilon_{cp}=0,0679\%$
	2	10,0	6543	99,87%		
	3	10,0	6539	99,88%		
	4	10,0	6535	99,98%		
	5	10,0	6537	99,96%		
4	1	10,0	6544	99,98%	$X_{cp}=99,94$ $f=4$ $S^2=0,0026$ $S=0,0512$ $S_x=0,0229$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,1423$ $\Delta X_{cp}=0,0636$ $\varepsilon=0,1426\%$ $\varepsilon_{cp}=0,0637\%$
	2	10,0	6546	99,89%		
	3	10,0	6537	99,89%		
	4	10,0	6539	99,99%		
	5	10,0	6541	99,98%		
5	1	10,0	6542	99,98%	$X_{cp}=99,93$ $f=4$ $S^2=0,0020$ $S=0,0456$ $S_x=0,0204$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,1267$ $\Delta X_{cp}=0,0566$ $\varepsilon=0,1268\%$ $\varepsilon_{cp}=0,0567\%$
	2	10,0	6439	99,88%		
	3	10,0	6537	99,89%		
	4	10,0	6543	99,96%		
	5	10,0	6539	99,96%		

Тажриба натижасида ёт аралашмаларнинг юқори миқдори 2% бўйича меърий белгиланди (ЮССХ усули учун).

10-жадвалда «Кобальт-30» қиёми учун қўлланиладиган кўрсаткичлар, усуллар ва белгиланган сифат стандартлари хақида маълумотлар келтирилган.

10-жадвал

«Кобальт-30» қиёмининг спецификацияси

Кўрсаткичлар	Усул	Меъёр
Тасвирланиши	Визуал, органолептик	Рангсиз ёки оч сариқ рангли тиник ёпишқоқ суяқлик, чўкмасиз, ёт аралашмалар сақламаган, ўзига хос ширин ва нордон таъмли ва ялпиз ҳидли. Енгил лойқаланиш рухсат этилади.
Чинлиги	Сифат реакция ЮССХ	Характерли ранг ҳосил қилиш; Кобальт-30 намуна эритмасининг хроматограммасида асосий чўққисининг ушланиш вақти стандарт намуна эритмасининг хроматограммасида асосий чўққининг ушланиш вақти билан бир хил бўлиши керак.
Зичлик	Пикнометрик	1,13-1,25 г/см ³
pH	Потенциометрик	3,3-4,3
Ёт аралашмалар	ЮССХ	Препаратни миқдорий таҳлил хроматограммасида чўққи майдони ёки чўққи майдонларининг йиғиндиси 2% дан ошмаслиги керак.
Оғир металллар	ДФ XI, 1 сон, б. 171. ААС	0,01% дан ошмаслиги керак
Тўлдирилиш ҳажми	Хажмий	90 мл дан кам бўлмаслиги керак 120 мл дан кам бўлмаслиги керак
Микробиологик тозаллиги	ЕФ талаблари бўйича тадқиқотлар олиб борилди	Бактерияларнинг умумий сонидан 1000 КОЕ кўп бўлмаслиги, ачитқи ва замбуруғлар йиғиндиси сони 100 КОЕ дан кўп бўлмаслиги, патогенлар – Escherichia coli, Salmonella бошқа ичак бактериялари бўлмаслиги керак.
Миқдорий таҳлил	ЮССХ	Белгиланган миқдордан 90%-110%

Ушбу бобда таъсир этувчи модда миқдорини аниқлашнинг аналитик услубларини валидациялаш маълумотлари келтирилган.

«Дори воситаларининг турғунлиги ва яроқлилиқ муддатларини аниқлаш» деб номланган олтинчи бобда қуйидаги маълумотлар келтирилган. Дори воситаларининг барқарорлигини ўрганиш учун турли усуллар қўлланилади: стресс усули, тезлаштирилган эскириш усули ва реал вақт ичида олиб бориладиган тадқиқотлар, ёки узоқ муддатли тадқиқотлар. Олинган маълумотлар тайёр дори шакллари учун тавсия этилган сақлаш

шароитлари ва яроқлилиқ муддатларини белгилашда ишлатилди.

Юқоридаги талабларни ўрганиш модданинг ўзгармас физик, кимёвий ва айниқса биологик хусусиятларини сақлаб қолиш вақтини белгилаш учун зарур, яъни препаратнинг сифати ва самарадорлигини кўрсатадиган барча норматив ҳужжатларнинг талабларига жавоб беришидир.

Қуйидаги дори воситаларнинг барқарорлиги ва сақланиш муддати ўрганилди - Глигисцин таблеткалари, «Коамид-RG» 1% инъекция учун эритмаси ва Кобальт-30 қиёми.

Дори воситаларининг яроқлилиқ муддатини аниқлаш И-42-2-82 Вақтинчалик қўлланма асосида олиб борилди. Ушбу ҳужжатга кўра барқарорликни ўрнатиш икки синов вариантлари ёрдамида ташкил этилиши мумкин:

- табиий шароитда узоқ муддатли сақлаш усули бўйича;
- «Тезлаштирилган эскириш» усули бўйича.

Кўрсатма ва талабларга биноан тадқиқот намуналари ёруғликдан химояланган жойда хона ҳароратида сақланди. Тадқиқот давомида нисбий намлик 65+5% оралиғида қайд этилди. Тадқиқот давомида препарат намуналари сифат ва хавфсизлиқнинг асосий кўрсаткичлари бўйича ҳар 6 ой оралиғида мунтазам равишда таҳлил қилинди. Бир вақтнинг ўзида, таққослаш мақсадида барқарорлик тадқиқотлари тезлаштирилган усул бўйича 40⁰С, 60⁰С ҳароратда сақлаш муддати 1,5-6 ой ва юқорида кўрсатилган параметрлар бўйича мунтазам равишда таҳлил олиб борилди. Табиий шароитда сақлаш жараёнида кузатишлар тадқиқот намуналарнинг физик, кимёвий, ва микробиологик хоссаларида сезиларли ўзгаришлар аниқланмади. Сифат ва миқдорий кўрсаткичлар ишлаб чиқилган меъёрий ҳужжатнинг белгиланган меъёрлари чегараларига мос келди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида дори воситаларининг яроқлилиқ муддатлар: Глигисцин таблеткалари учун 3 йил, «Коамид-RG» 1% инъекция учун эритмаси ва Кобальт -30 қиёми дори шакллари учун 2 йил белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Глицирризин кислотаси ва гистидин асосида рух микроэлементи билан аралаш лигандли Глигисцин оригинал комплексининг муқобил синтези ҳамда унинг физик-кимёвий хоссалари, тузилиши ва металл-ионга нисбатан лигандларнинг рақобатли координация усули таклиф қилинди.
2. Глигисцин субстанцияси ва дори шаклини сифат назорати, стандартлаштириш ва валидациялаш тадбирлари учун титрлаш, ААС, ИБП-МС, СФ, ЮССХ, ГХ, ЮҚХ усуллари тавсия этилди. Тадқиқотлар натижасида субстанциялар ва дори шаклларининг сифат меъёрлари белгиланди.
3. Коамид субстанцияси ва 1% ли инъекцион эритмаси учун сифатни назорат қилиш усуллари такомиллаштирилди, стандартлаштириш ва валидациялаш усуллари таклиф этилди.

4. Кобальт-30 субстанцияси ва қиём дори шакли сифатини назорат қилиш усуллар такомиллаштирилди, стандартлаштириш ва валидациялаш усуллари таклиф этилди.
5. Биринчи марта Глигисцин, Коамид ва Кобальт-30 субстанцияларида қолдиқ органик эритувчи миқдорини аниқлаш ҳамда «Коамид-RG» 1 % ли инъекцион эритмаси учун “Бактериал эндотоксинлар” кўрсаткичи ишлаб чиқилди. Субстанциялар ва уларнинг дори шакллари сифат ва миқдорий баҳолашнинг такомиллаштирилган усуллари таклиф этилди.
6. Стандартлаштирилган ва тасдиқланган тадқиқот усуллари асосида ўрганилаётган моддалар ва уларнинг дори шакллари учун сифатни таъминлаш ва ишлаб чиқаришнинг мувофиқлаштирилиши меъёрий ҳужжатларда ўз аксини топди.
7. Ўрганилаётган субстанциялар ва уларнинг дори шакллари яроқлилик муддатлари «Тезлаштирилган эскиртириш» ва табиий шароитда белгиланди.
8. Физик-кимёвий синовлар натижаларини ишончлилиги ва метрологик ишлов беришни ягона усуллар ёрдамида амалга оширишда муаллиф томонидан ишлаб чиқилган «Кимёвий тажрибалар ва физик-кимёвий синовлар натижаларини фармацевтик таҳлилда статистик қайта ишлаш» дастуридан» фойдаланилди ва тавсия этилди. Дастур Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги интеллектуал мулк агентлиги томонидан 23.12.2019 й. да рўйхатга олинган (№DGU 07404).
9. Олиб борилган тадқиқотлар асосида ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан «Коамид-RG» 1% инъекцион эритмаси (ФСП 42 Уз-22175941-3035-2017) ва Коамид субстанцияси (ФСП 42 Уз-22175941-3036-2017) учун ишлаб чиқилган меъёрий ҳужжатлар тасдиқланди ҳамда тиббиёт амалиётида қўллаш учун рўйхатга олинди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ТАШПУЛАТОВА АЗИЗАХОН ДИЛШОДОВНА

**СОЗДАНИЕ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ НОВЫХ БИОКОМПЛЕКСОВ
Co(II), Zn(II) И ИЗУЧЕНИЕ ИХ СВОЙСТВ**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент-2021

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.2.DSc /Far 10.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный консультант: **Юнусходжаев Ахматходжа Нигманович**
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Комилов Хожиясрор Масудович**
доктор фармацевтических наук, профессор

Бобоев Исомиддин Давронович
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник

Абдулладжанова Нодира Гуломжановна
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация: **Национальный университет Узбекистана
имени Мирзо Улугбека**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.:(+99871)256-37-38; факс:(+99871)256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года
(реестр протокола рассылки № _____ «___» _____ 2021года).

К.С.Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, более чем у 2-х миллиардов человек, или примерно у 30% населения мира, количество микроэлементов ниже установленной нормы. Причины могут быть разными - неправильное питание, слабый иммунитет, инфекционные и наследственные заболевания. Поэтому очень важно создание, стандартизация, изучение свойств биокомплексов, содержащих цинк, кобальт и другие микроэлементы 3d-группы, которые являются активными компонентами ряда металлоферментов в организме человека.

На сегодняшний день в мировом масштабе современной фармакологии интенсивные исследования учёных направлены, прежде всего, на поиск лекарственных средств, приближающихся по механизму действия к природным соединениям. Для этой цели большой простор для применения биометаллов в медицине дают их координационные соединения с биолигандами. В этой связи большую актуальность приобретают исследования, направленные на комплексное изучение активных компонентов корня солодки и продуктов их химических модификаций для создания новых высокоэффективных лекарственных средств.

В последние годы в Республике Узбекистан реализованы комплексные меры по улучшению системы обеспечения населения лекарственными средствами, созданы благоприятные условия для развития отечественной фармацевтической отрасли. В 9 пункте Указа Президента Республики Узбекистан от 16 мая 2017 года УП-2970 определены важные задачи по «проведению научных исследований по разработке технологий производства новых видов готовой экспортно-ориентированной продукции с высокой добавленной стоимостью с использованием продуктов переработки солодки». В этом отношении интенсивное развитие фармацевтической отрасли, создание импортозамещающих препаратов, разработка высокоэффективных, современных методов анализа имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, изложенных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения РУз», ПП-4310 от 5 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», 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 диссертации¹. Теоретическими и экспериментальными аспектами создания, разработки методов контроля качества и стандартизацией лекарственных средств на основе лекарственного сырья природного происхождения занимаются во многих научных центрах и организациях, в том числе: Institute of Pharmaceutical Science (Индия), Yonsei University, Seoul, (Корея), Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing и Huazhong University of Science and Technology (КНР), Марбургский университет (Германия), университет Кинки (Япония), Пятигорская Государственная фармацевтическая академия, Самарский государственный медицинский институт, Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова (Российская Федерация), Национальный фармацевтический университет (Украина), Южно-Казахстанская медицинская академия (Казахстан).

В исследованиях по синтезу биокомплексов, содержащих биоэлементы и физиологически активные вещества, изучению их свойств и строения были получены ряд научных результатов, в том числе следующие: созданы новые биокомплексы на основе координационных соединений, содержащих микроэлементы (Evanston and Illinois, USA), изучена фармакологическая активность координационных соединений, содержащих микроэлементы (Karolinska Institute, Sweden), проведены клинические исследования лекарственных препаратов, содержащих микроэлементы (Pravara Institute of Medical Sciences, India), синтезированы новые биоактивные вещества на основе исследований в области строения, способах выделения, химической модификации и трансформации глицирризиновой кислоты и соединений на её основе (Пятигорский медико-фармацевтический институт, Российская Федерация), определены фармакологическая активность и стереохимия глицирризиновой кислоты и её производных (Институт органической химии Российской Академии наук, Башкирский государственный медицинский университет, Российская Федерация), разработаны технологические и биофармацевтические аспекты создания лекарственных средств на основе глицирризиновой кислоты (Южно-Казахстанская государственная медицинская академия Казахстан).

В мире проводится ряд исследований по созданию и стандартизации новых биокомплексов, в том числе по следующим приоритетным направлениям: выявление фармакологической активности и безвредности, разработка современных методов анализа, определение и нормирование посторонних примесей, совершенствование фармакопейных показателей качества, стандартизация, валидация по основным параметрам, создание лекарственных форм, а также поиск путей повышения их стабильности.

Степень изученности проблемы. Зарубежными и отечественными

¹Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации оформлен на основе данных www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content источников

учеными проведены научные исследования по созданию новых координационных соединений лигандов с биометаллами Co(II), Zn(II), обладающих выраженной фармакологической активностью, а также получены новые биоконплексы на основе глицирризиновой кислоты с широким спектром фармакологического действия.

В мире ведутся исследования по созданию препаратов на основе комплексов биометаллов, изучению их фармакологических свойств, а именно необходимо отметить исследования: R.Weis, D.Mellor, C.Coryel, P.Pfeiffer, W.Christeleit, G.Anderegg, C.Ferrari, K.Suzki, G.Tomas, H.Ley, K.Ficken, Y.Ley, M.Fedorchuk, J.Jeffrey, K.Nagao, Y.Kiso, M.Tohkin, H.Nikino, O.Kato, H.Fujita, R.Segal, А.П.Виноградовым, И.И.Черняевым, Р.И.Харитоновым, М.И.Горяевым, Г.А.Толстиковым, Л.А. Балтиной, Э.Э.Щульц, А.Г. Покровским, Л.К. Кладышевым, В.А. Давыдовой, А.Ю.Василенко, М.П.Ирисметовым, Т.А.Арыстановой.

Особого внимания заслуживают работы, в области синтеза, стандартизации и контроля качества координационных соединений, проведенные отечественными учёными: М.А.Азизовым, Н.А.Парпиевым, Х.Х.Хакимовым, О.А.Шабилаловым, А.Н.Юнусходжаевым, А.Б.Акбаровым, А.Ф.Дусматовым.

Настоящая диссертация является первым научным исследованием с системным подходом по созданию биоконплексов с некоторыми 3d-металлами, их стандартизации, проведения контроля качества с использованием высокочувствительных, унифицированных методов, а также проведения валидации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Совершенствование методов фармацевтического анализа» и «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений, координационных соединений и их применение в медицинской практике».

Целью исследований является синтез нового биоконплекса на основе Zn(II) с глицирризиновой кислотой и гистидином, стандартизация и валидация современными методами данного биоконплекса, а также субстанций, содержащих Co (II) и их лекарственных форм.

Задачи исследования. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

разработка метода получения, изучение свойств и способов координации смешаннолигандного координационного соединения цинка с глицирризиновой кислотой и гистидином;

разработка методов контроля качества стандартизация субстанции и таблеток Глигисцин;

совершенствование и разработка новых унифицированных методов контроля качества и стандартизация субстанции Коамид и ее лекарственной формы - «Коамид-RG» 1% раствор для инъекций;

совершенствование и разработка новых унифицированных методов контроля качества и стандартизация субстанции и сиропа «Кобальт-30»;

валидация методов количественного определения на основе изучения соответствующих параметров;

изучение стабильности и срока годности исследуемых субстанций и их лекарственных форм;

на основе стандартизированных и валидированных методов исследований разработать нормативные документы на изученные субстанции и их лекарственные формы.

Объектом исследования являются субстанции: Глигисцин, Коамид, Кобальт-30 и их лекарственные формы: таблетки Глигисцин, «Коамид-RG» 1% раствор для инъекций, сироп Кобальт-30.

Предметом исследования является: разработка унифицированных методик качественного и количественного определения действующих веществ в субстанциях и их лекарственных формах; разработка нормативных документов, а также валидация аналитических методик по определению количественного содержания методом титрования, СФ, ГЖХ и ВЭЖХ; установление стабильности и сроков годности лекарственных препаратов.

Методы исследования. В исследованиях использованы физические, физико-химические, фармакологические, микробиологические методы и разработанная автором современная компьютерная программа статистической обработки результатов химического эксперимента и физико-химических испытаний в фармацевтическом анализе. В научных исследованиях применяли методы титрования (комплексометрия), спектральные методы (ИК-спектроскопия, ААС, спектрофотометрия в УФ- и видимой области), хроматографические методы -ТСХ, ГХ, ВЭЖХ), гель-тромб тест, ИСП-МС которые применяются при стандартизации и контроле качества в соответствии с разработанным нормативным документом на субстанции и лекарственные препараты по показателям «подлинность» и «количественное определение». Для оценки чистоты субстанций в тестах «Остаточные органические растворители» применяли методы ГХ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан метод получения нового смешаннолигандного координационного соединения $Zn(II)$ с глицирризиновой кислотой и гистидином, обладающего гепатопротекторной активностью, условно названный Глигисцин, состав, свойства и строение которого установлено по результатам анализа ИК-спектроскопии и дериватографии;

обоснована стандартизация субстанций и лекарственных форм на их основе, разработаны унифицированные методы контроля качества и определены методы количественной оценки, установлена стабильность;

впервые определены остаточные органические растворители методом ГХ, подлинность и посторонние примеси – методом ТСХ и ВЭЖХ, тяжелые металлы – методом атомно-абсорбционной спектроскопии, содержание микроэлементов – методом ИСП-МС;

разработаны унифицированные методы качественной и количественной

оценки субстанций и их лекарственных форм;

впервые теоретически и экспериментально обоснованы современные методы анализа субстанций и их лекарственных форм;

разработаны нормативные документы на исследуемые субстанции и их лекарственные формы.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлена возможность использования полученных результатов для синтеза и идентификации комплексных соединений 3d-металлов с другими производными глицирризиновой кислоты;

разработаны методики стандартизации субстанций и их лекарственных форм согласно требованиям международных стандартов, определены основные валидационные параметры предложенного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии;

разработан новый показатель качества «остаточное количество органического растворителя» для субстанций, а также разработан новый показатель качества «Бактериальные эндотоксины» для «Коамид-RG» 1% раствор для инъекций;

установлены сроки годности для лекарственных форм.

Достоверность результатов исследования. Степень достоверности полученных результатов подтверждены на основе современных физико-химических, статистических и фармакологических исследований. Проведенные исследования апробированы в аккредитованных контрольно-аналитических лабораториях и в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется возможностью производства оригинальных лекарственных средств на основе координационных соединений с некоторыми 3d-металлами, не уступающих по терапевтической эффективности зарубежным препаратам при значительно меньшей себестоимости. Требования к контролю качества гармонизированы с международными стандартами.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основании проведенных исследований, разработаны и утверждены нормативные документы на Co(II) содержащее лекарственное средство, стимулирующее гемопоэз. Производственный выпуск данного препарата имеет социально-экономическую значимость в качестве импортозамещающего лекарственного средства.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по созданию, стандартизации новых биоконплексов Co(II), Zn(II) и изучение их свойств:

получено разрешение ГУП «Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» на применение в медицине субстанции коамида (ФСП 42 Уз-22175941-3036-2017). В результате предоставлена возможность создания противоанемического средства;

получено разрешение ГУП «Государственный Центр экспертизы и

стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» на применение в медицине 1% инъекционного раствора «Коамид-RG» (ФСП 42 Уз-22175941-3035-2017). В результате предоставлена возможность расширения ассортимента средств, повышающих гемопозез;

на основании результатов создания и стандартизации биоконплексов, изучения их свойств опубликован учебник «Фармацевтическая химия» для бакалавриата по направлению «5510500-фармация» и «5510600-промышленная фармация» (Удостоверение №654-404(1 том); №654-405(2 том)). В результате предоставлена возможность расширения знаний студентов бакалавриата в области контроля качества и стандартизации.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, из них 12 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов на соискание учёной степени доктора наук (DSc), в том числе 9 статей в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы, определены цели, задачи, объект и предмет исследований, изложены научная новизна и практические результаты исследований, научная и практическая значимость и достоверность результатов исследований, внедрение в практику полученных результатов, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Современное состояние создания лекарственных препаратов на основе координационных соединений биометаллов. Показатели и методы оценки качества**» диссертации, на основе анализа литературных данных отражено современное состояние создания лекарственных препаратов на основе координационных соединений биоэлементов, приведены сведения о глицирризиновой кислоте, как потенциальном биолиганде, для создания новых лекарственных препаратов, а также современные аспекты стандартизации и обеспечения качества лекарственных средств и основные принципы проведения валидации аналитических методик.

Во второй главе «**Исходные реагенты и объекты исследований**» диссертации приведены исходные вещества, материалы и объекты исследования, оборудования и методы исследования.

В третьей главе «**Получение, контроль качества, стандартизация и**

валидация субстанции и таблеток Глигисцин» приведены данные о способе получения, изучения свойств и строения субстанции Глигисцин. Разработаны методы контроля качества и стандартизации, валидации субстанции и таблеток Глигисцин с применением хроматографических и оптических методов исследований, изучена чистота и обнаружение посторонних примесей в исследуемых объектах.

Для идентификации препарата предложен ИК-спектр, представленный на рисунке 1.

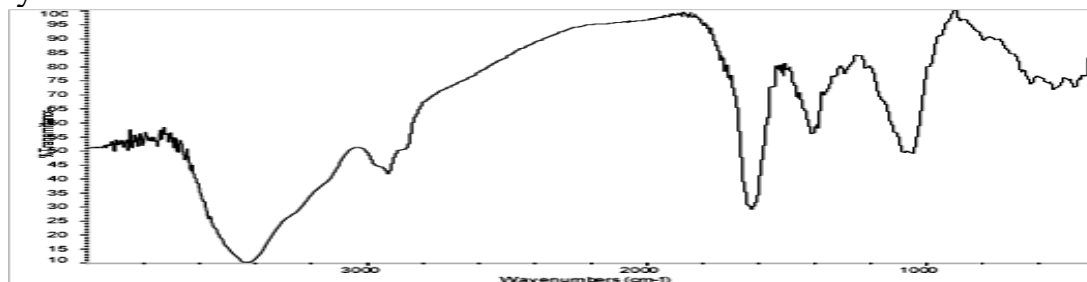


Рисунок 1. ИК-спектр субстанции Глигисцин

На основании метода ИК-спектроскопии можно полагать, что глицирризиновая кислота в составе Глигисцина координируется монодентантно, гистидин координируется бидентантно.

На примере таблеток Глигисцин на рисунках 2-5 представлены спектры в УФ- и видимой области поглощения спектра при определении подлинности и количественного определения действующих компонентов.

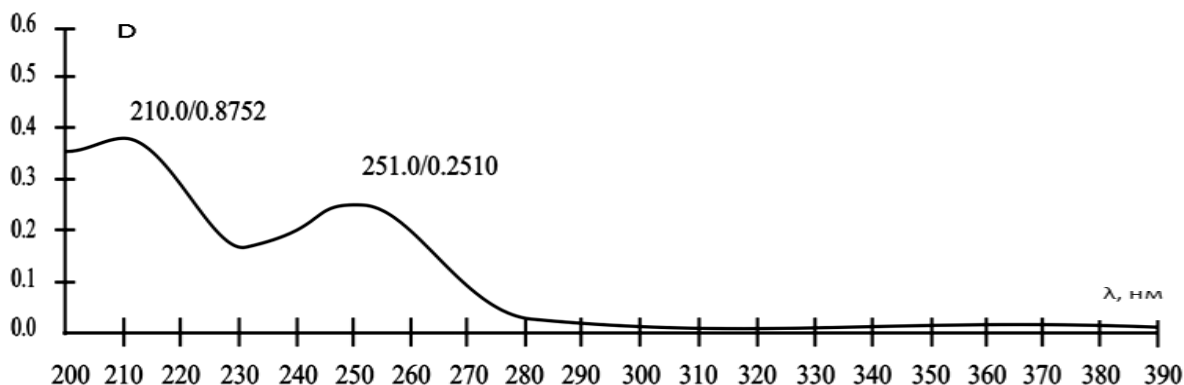


Рисунок 2. УФ-спектр раствора таблеток Глигисцин

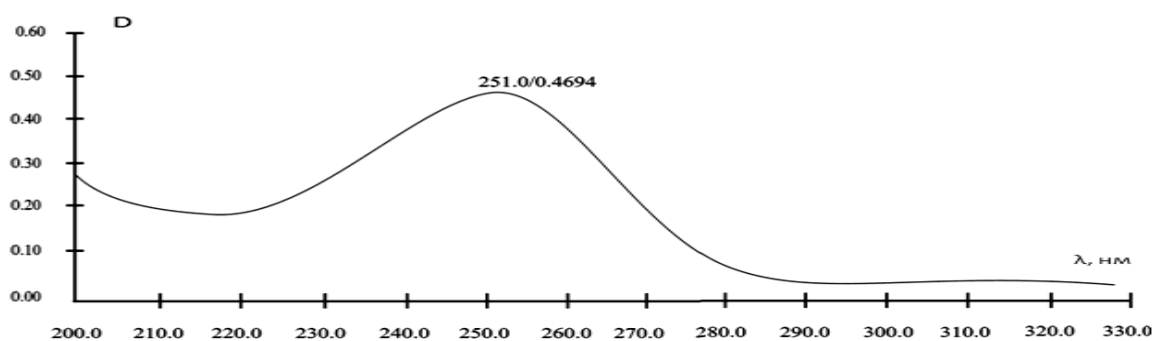


Рисунок 3. УФ-спектр раствора РСО Глицирризиновой кислоты

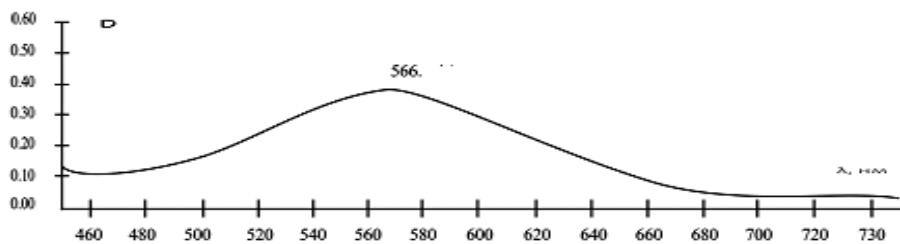


Рисунок 4. Спектр поглощения таблеток Глигисцин в видимой области спектра

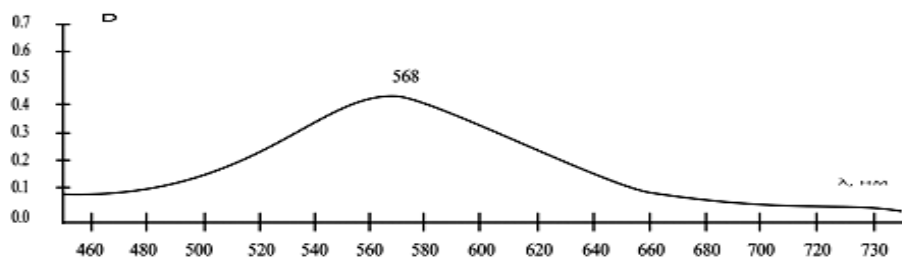


Рисунок 5. Спектр поглощения РСО гистидина в видимой области спектра

На рисунках видно, что характерные максимумы поглощения в таблетках Глигисцин идентичны максимумам в растворах РСО.

В качестве альтернативного унифицированного метода для количественного содержания разработан метод ВЭЖХ, который позволяет одновременно проводить анализы на подлинность, посторонние примеси и количественное определение. На рисунках 6-9 наглядно демонстрируется идентичные времена удерживания в сравнении со стандартными образцами.

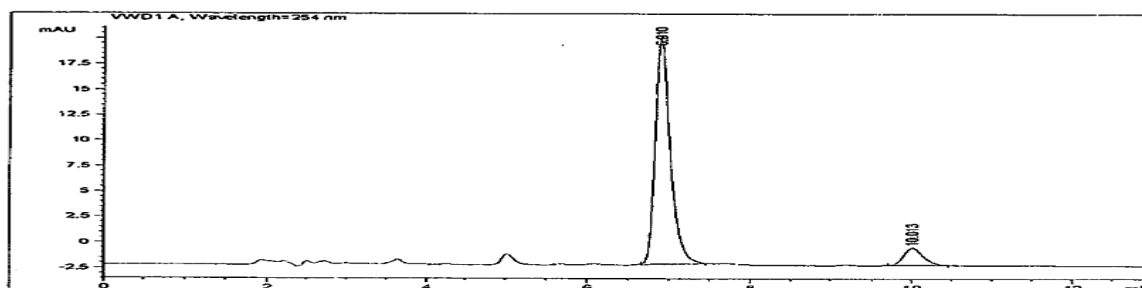


Рисунок 6. Хроматограмма раствора глицирризиновой кислоты в таблетках Глигисцин

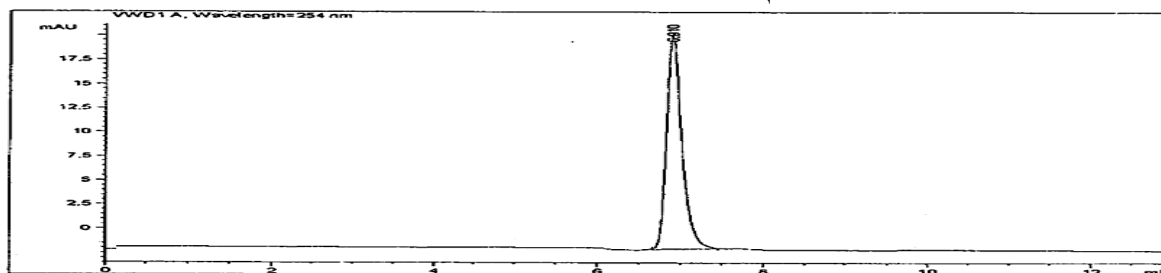


Рисунок 7. Хроматограмма раствора стандартного образца глицирризиновой кислоты

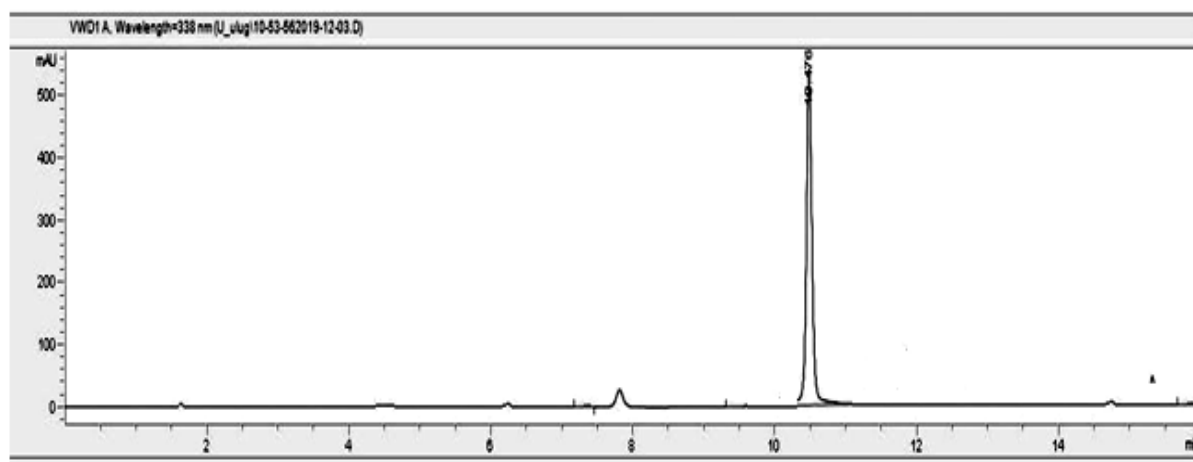


Рисунок 8.Хроматограмма раствора СО гистидина

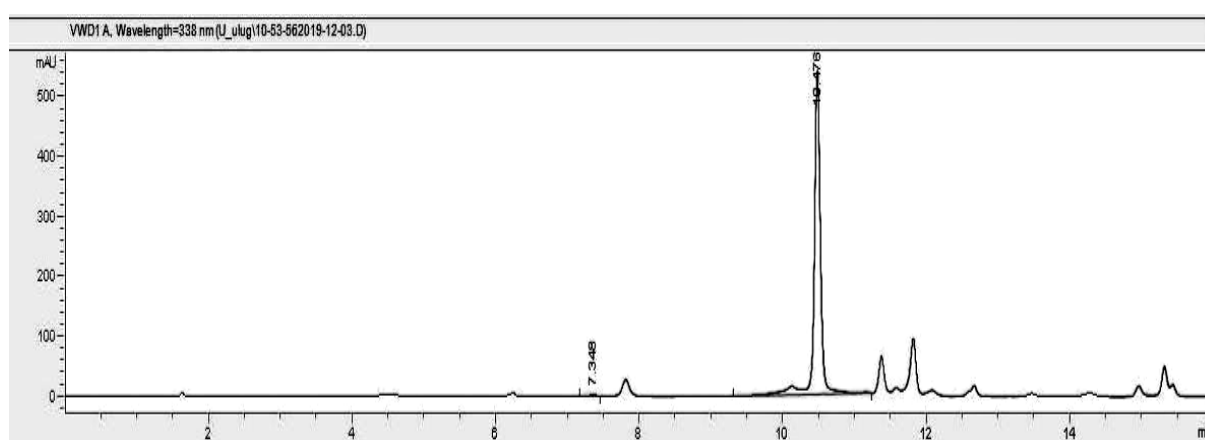


Рисунок 9. Хроматограмма раствора гистидина в таблетках Глигисцин

Результаты проведенных исследований приведены в таблице 1,2.

Таблица 1

Результаты количественного определения
глицирризиновой кислоты в таблетках Глигисцин методом ВЭЖХ

Номер серии	№	Навеска препарата, г	Площадь пика, S	Найдено глицирризиновой кислоты, мг/таб	Метрологическая характеристика	
1.1	1	0,0102	22981	89,0	$X_{cp}=89,26$ $T(95\%; 4)=2,78$ $f=4$ $S^2=0,0980$ $S=0,3130$ $S_x=0,1400$	$\Delta X=0,8701$ $\Delta X_{cp}=0,3687$ $\varepsilon=0,9749\%$ $\varepsilon_{cp}=0,4360\%$
	2	0,0104	24040	89,1		
	3	0,0105	24160	89,2		
	4	0,0102	23617	89,8		
	5	0,0105	23775	89,2		
1.2	1	0,0102	23459	89,0	$X_{cp}=89,48$ $T(95\%; 4)=2,78$ $f=4$ $S^2=0,1370$ $S=0,3701$ $S_x=0,1655$	$\Delta X=1,0288$ $\Delta X_{cp}=0,4601$ $\varepsilon=1,1490\%$ $\varepsilon_{cp}=0,5142\%$
	2	0,0103	23618	89,8		
	3	0,0104	23538	89,9		
	4	0,0102	23657	89,3		
	5	0,0108	23736	89,4		

1.3	1	0,0107	23499	89,3	$X_{cp}=89,22$ $f=4$ $S^2=0,037$ $S=0,1923$ $S_x=0,0860$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,5345$ $\Delta X_{cp}=0,2390$ $\varepsilon=0,5993\%$ $\varepsilon_{cp}=0,2680\%$
	2	0,0104	23578	89,5		
	3	0,0105	23655	89,1		
	4	0,0103	23617	89,0		
	5	0,0104	23578	89,2		
1.4	1	0,0107	24012	89,3	$X_{cp}=89,38$ $f=4$ $S^2=0,0170$ $S=0,1304$ $S_x=0,0583$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,3625$ $\Delta X_{cp}=0,1621$ $\varepsilon=0,4055\%$ $\varepsilon_{cp}=0,1813\%$
	2	0,0104	23894	89,2		
	3	0,0106	23973	89,5		
	4	0,0107	23652	89,5		
	5	0,0105	23933	89,4		
1.5	1	0,0103	23775	89,3	$X_{cp}=89,56$ $f=4$ $S^2=0,0280$ $S=0,1673$ $S_x=0,0748$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,4650$ $\Delta X_{cp}=0,2080$ $\varepsilon=0,5194\%$ $\varepsilon_{cp}=0,2322\%$
	2	0,0104	23894	89,7		
	3	0,0105	23736	89,5		
	4	0,0104	23854	89,6		
	5	0,0105	23891	89,7		

Таблица 2

**Результаты количественного определения
гистидина в таблетках Глигисцин методом ВЭЖХ**

Номер серии	№	Навеска препарата, г	Площадь пика, S	Найдено гистидина, мг/таб	Метрологическая характеристика	
1.1	1	0,0508	5634	34,5	$X_{cp}=34,38$ $f=4$ $S^2=0,0170$ $S=0,1304$ $S_x=0,0583$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,3625$ $\Delta X_{cp}=0,1621$ $\varepsilon=1,0543\%$ $\varepsilon_{cp}=0,4715\%$
	2	0,0512	5629	34,4		
	3	0,0506	5645	34,5		
	4	0,0505	5638	34,2		
	5	0,0509	5641	34,3		
1.2	1	0,0513	5647	34,4	$X_{cp}=34,42$ $f=4$ $S^2=0,0070$ $S=0,0836$ $S_x=0,0374$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,2324$ $\Delta X_{cp}=0,0985$ $\varepsilon=0,6757\%$ $\varepsilon_{cp}=0,3022\%$
	2	0,0510	5648	34,5		
	3	0,0514	5652	34,4		
	4	0,0507	5654	34,3		
	5	0,0508	5638	34,5		
1.3	1	0,0509	5643	34,4	$X_{cp}=34,3600$ $f=4$ $S^2=0,0230$ $S=0,1516$ $S_x=0,0678$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,4214$ $\Delta X_{cp}=0,1884$ $\varepsilon=1,2270\%$ $\varepsilon_{cp}=0,5487\%$
	2	0,0511	5647	34,3		
	3	0,0512	5639	34,3		
	4	0,0516	5646	34,2		
	5	0,0511	5653	34,6		
1.4	1	0,0512	5652	34,2	$X_{cp}=34,30$ $f=4$ $S^2=0,0100$ $S=0,1000$ $S_x=0,0447$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,2780$ $\Delta X_{cp}=0,1243$ $\varepsilon=0,8104\%$ $\varepsilon_{cp}=0,3624\%$
	2	0,0514	5648	34,4		
	3	0,0510	5642	34,2		
	4	0,0515	5648	34,3		
	5	0,0519	5648	34,4		

1.5	1	0,0511	5635	34,5	$X_{cp}=34,42$ $T(95\%; 4)=2,78$ $f=4$ $\Delta X=0,2324$ $S^2=0,0070$ $\Delta X_{cp}=0,9847$ $S=0,0836$ $\varepsilon=0,6757\%$ $S_x=0,0374$ $\varepsilon_{cp}=0,3022\%$
	2	0,0509	5659	34,4	
	3	0,0512	5645	34,3	
	4	0,0516	5648	34,4	
	5	0,0518	5655	34,5	

Посторонние примеси также определяли методом ТСХ, содержание которых должно быть не более 1% (суммарно).

Для определения содержания микроэлемента цинка в препарате наряду с использованием метода комплексонометрического титрования предложен альтернативный современный высокочувствительный метод ИСП-МС. Полученные результаты двух методов являются идентичными (4,45%-5,45%).

Одним из показателей качества безопасности является содержание остаточных органических растворителей. Остаточные органические растворители - летучие растворители, которые используются или образуются на любой стадии производства фармацевтических субстанций или лекарственного препарата, которые подлежат обязательному нормированию. Учитывая это, нами разработана методика определения остаточного органического растворителя (этилового спирта) в исследуемой субстанции методом ГХ. В результате был обнаружен этиловый спирт-растворитель 3 класса с низким токсическим потенциалом (нормируется по правилам GMP или другими требованиями качества), который составляет не более 0,2% и соответствует требованиям стандарта. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты определения остаточных органических
Растворителей в субстанции Глигисцин

Серии	Содержание остаточных органических растворителей, в %	
	Должно быть не более 0,2%	Экспериментально найдено, в %
1	не более 0,2%	0,02
2	не более 0,2%	0,04
3	не более 0,2%	0,05
4	не более 0,2%	0,05
5	не более 0,2%	0,01

Таким образом, в соответствии с современными требованиями, а также согласно Общему Техническому Регламенту о безопасности лекарственных средств (Приложение к Постановлению КМ РУз № 365 от 27.10.2016г.) утверждены нормы по обязательным показателям качества для субстанции и таблеток Глигисцин. Результаты приведены в таблице 4, 5.

Таблица 4

Спецификация субстанции Глигисцин

Показатель	Метод	Норма
Описание	Визуально	Аморфный порошок от светло-желтого до желтого цвета.
Растворимость	ГФ XI, выпуск 1, стр. 175.	Очень мало растворим в воде, не растворим в спирте, ацетоне и эфире, растворим в растворах щелочей.
Подлинность 1. Глицирризиновая кислота 2. Гистидин 3. Цинк	1. Качественная реакция на тритерпеновые сапонины, СФ, ВЭЖХ; 2. Качественная реакция с нингидрином, ФЭК, ВЭЖХ; 3. Качественная реакция (ГФ XI, вып. 1, с.165); ИК-спектроскопия	Должны наблюдаться характерные окраски, максимумы и времена удерживания в сравнении со стандартными образцами.
Температура плавления	ГФ XI, выпуск 1, стр. 16.	235 ⁰ С, с разложением
Посторонние примеси	1. ТСХ (ГК, Гис) 2. ВЭЖХ (суммарно)	Не более 1% Не более 1%
Остаточные органические растворители	ГХ (этиловый спирт)	Не более 0,2%
Сульфатная зола	ГФ XI	Не более 0,1%
Тяжелые металлы	ГФ XI (ААС)	Не более 0,001%
Потеря в массе при высушивании	Гравиметрический (ГФ XI)	Не более 10,5%
Микробиологическая чистота	ЕФ Метод прямого посева	В 1г препарата должно быть не более 1000 общего числа аэробных бактерий, в 1г общее число грибов – не более 100 КОЕ, в 1 г энтеробактерии, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus должны отсутствовать.
Количественное определение 1. Глицирризиновая кислота 2. Гистидин 3. Цинк	1. СФ, ВЭЖХ; 2. ФЭК, ВЭЖХ 3. Комплексонометрия, МС-ИСП	1. 59,10% - 62,30 %; 2. 22,3% - 24,3%; 3. 4,45% - 5,45%.

Таблица 5

Спецификация таблеток Глигисцин

Показатель	Метод	Норма
Описание	Визуально	Таблетки плоскоцилиндрической формы желтого цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с.154.
Подлинность Глицирризиновая кислота Гистидин Цинк	Качественная реакция на тритерпеновые сапонины, СФ, ВЭЖХ; Качественная реакция с нингидрином, ФЭК, ВЭЖХ; Качественная реакция (ГФ XI, вып. 1, с.165); ИК-спектроскопия	Должны наблюдаться характерные окраски, максимумы и времена удерживания в сравнении со стандартными образцами.
Средняя масса и отклонение от средней массы	ГФ XI, вып. 1, с.154	0,2 г \pm 7,5%
Распадаемость	ГФ XI, вып. 1, с.154	Не более 15 минут
Истираемость		Не менее 97%
Прочность на излом		Не менее 30Н
Растворение	Спектрофотометрия	Не менее 75%
Посторонние примеси	ТСХ ВЭЖХ	Не более 1% суммарно Не более 1% суммарно
Микробиологическая чистота	ЕФ	В 1г препарата должно быть не более 1000 общего числа аэробных бактерий, в 1г общее число грибов – не более 100 КОЕ, в 1 г энтеробактерии, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus должны отсутствовать.
Количественное определение Глицирризиновая кислота Гистидин Цинк	СФ, ВЭЖХ; ФЭК, ВЭЖХ Комплексонометрия	Содержание в таблетке: 88,7 мг - 93,4 мг 33,4 мг – 36,4 мг 6,6 мг-8,1 мг

Учитывая, что валидация является важнейшей частью системы обеспечения качества, нами проведена валидация количественного определения по основным критериям: воспроизводимость, специфичность (селективность), точность, линейность.

Глава IV «Совершенствование, разработка современных методов контроля качества, стандартизация и валидация субстанции Коамид

и ее лекарственной формы». В данной главе приведены данные о стандартизации методов контроля качества в соответствии с Техническим Регламентом о безопасности лекарственных средств (Приложение к Постановлению КМ РУз № 365 от 27.10.2016г.) утверждены нормы по обязательным показателям качества.

Для определения подлинности рекомендован ИК-спектр представленный на рисунке 10.

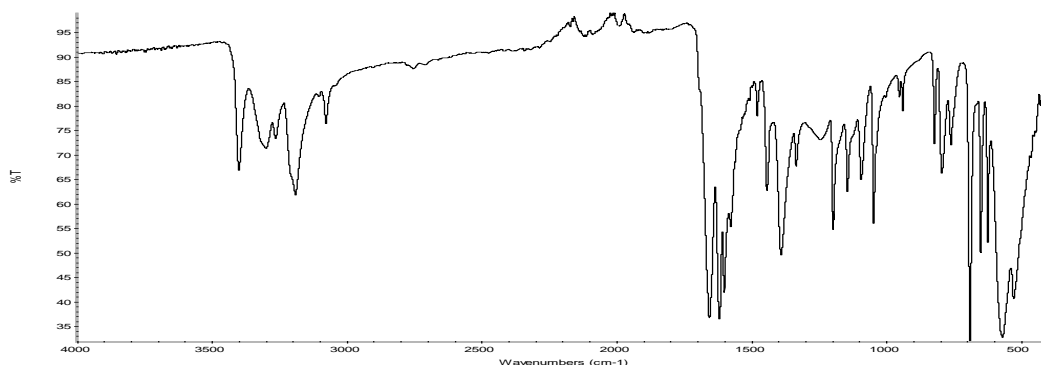


Рисунок 10. ИК-спектр субстанции Коамид

При этом предложен альтернативный унифицированный высокочувствительный и точный метод ВЭЖХ для количественного определения Коамида в субстанции и препарате «Коамид-RG» 1% раствор для инъекций. Данный метод используется и для определения посторонних примесей в препарате, которых должно быть не более 0,25%.

Ниже приведенные хроматограммы на рисунках 11,12 демонстрируют характерное идентичное время удерживания для препарата «Коамид-RG» 1% раствор для инъекций и для РСО Коамид.

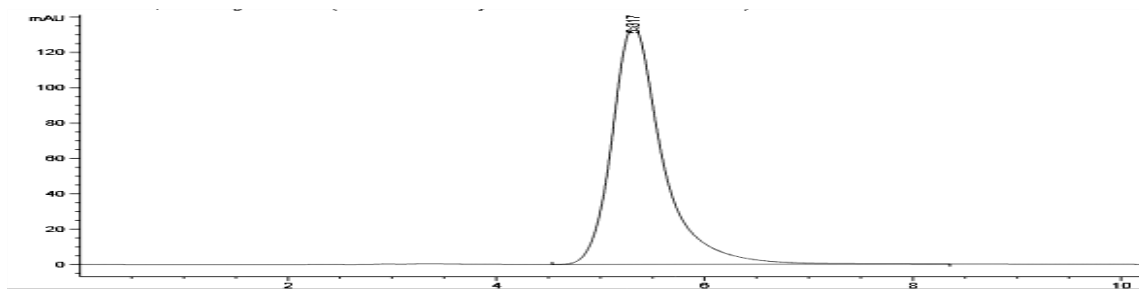


Рисунок 11. Хроматограмма раствора РСО Коамид

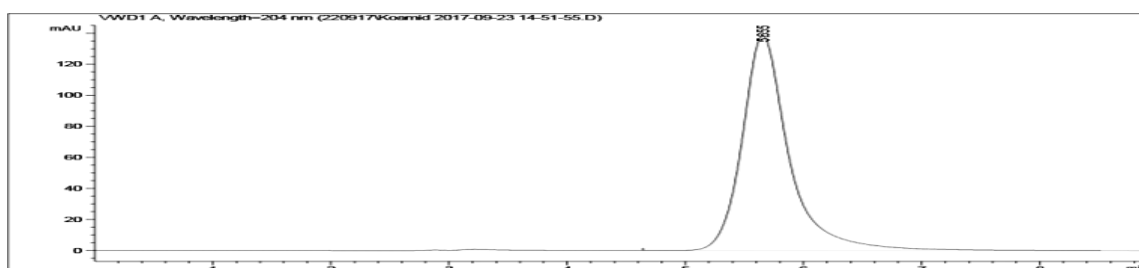


Рисунок 12. Хроматограмма раствора препарата «Коамид-RG» 1% раствора для инъекций

Полученные результаты количественного определения представлены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты количественного определения препарата
«Коамид-RG» 1% раствора для инъекций методом ВЭЖХ

Номер серии	№	Объем взятой пробы, мл	Площадь пика, S	Количественное содержание; %	Метрологическая характеристика	
1	1	1,0	3809	0,98%	$X_{cp}=0,9860$ $f=4$ $S^2=0,00003$ $S=0,0054$ $S_x=0,0024$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,0150$ $\Delta X_{cp}=0,0067$ $\varepsilon=1,5442\%$ $\varepsilon_{cp}=0,6906\%$
	2	1,0	3810	0,99%		
	3	1,0	3805	0,99%		
	4	1,0	3809	0,98%		
	5	1,0	3810	0,99%		
2	1	1,0	3806	0,97%	$X_{cp}=0,982$ $f=4$ $S^2=0,0001$ $S=0,0109$ $S_x=0,0048$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,0303$ $\Delta X_{cp}=0,0135$ $\varepsilon=3,1011\%$ $\varepsilon_{cp}=1,3868\%$
	2	1,0	3811	0,99%		
	3	1,0	3805	0,97%		
	4	1,0	3812	0,99%		
	5	1,0	3811	0,99%		
3	1	1,0	3815	0,99%	$X_{cp}=0,978$ $f=4$ $S^2=0,00007$ $S=0,00836$ $S_x=0,0037$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,0232$ $\Delta X_{cp}=0,0104$ $\varepsilon=2,3782\%$ $\varepsilon_{cp}=1,0635\%$
	2	1,0	3804	0,98%		
	3	1,0	3801	0,97%		
	4	1,0	3808	0,98%		
	5	1,0	3810	0,97%		
4	1	1,0	3815	0,98%	$X_{cp}=0,9840$ $f=4$ $S^2=0,00003$ $S=0,00547$ $S_x=0,0024$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,0152$ $\Delta X_{cp}=0,0068$ $\varepsilon=1,5474\%$ $\varepsilon_{cp}=0,6920\%$
	2	1,0	3822	0,99%		
	3	1,0	3817	0,98%		
	4	1,0	3809	0,98%		
	5	1,0	3818	0,99%		
5	1	1,0	3825	1,01%	$X_{cp}=1,004$ $f=4$ $S^2=0,00018$ $S=0,0134$ $S_x=0,0060$	$T(95\%; 4)=2,78$ $\Delta X=0,0372$ $\Delta X_{cp}=0,0166$ $\varepsilon=3,7149\%$ $\varepsilon_{cp}=1,6613\%$
	2	1,0	3818	0,99%		
	3	1,0	3828	1,01%		
	4	1,0	3822	1,02%		
	5	1,0	3819	0,99%		

Для инъекционных растворов при контроле качества наряду с исследованием пирогенных свойств применяется альтернативный метод – определение содержания бактериальных эндотоксинов в испытуемом растворе. В связи с этим целью дальнейших исследований по стандартизации показателей безопасности явилось определение предельного содержания бактериальных эндотоксинов в препарате «Коамид-RG» 1% раствор для инъекций, производства СП ООО «Remedy Group», Узбекистан.

Известно, что в том случае если во вновь разрабатываемом препарате значение предельного содержания бактериальных эндотоксинов не указано, то производится расчет с использованием следующей формулы:

$$A=K/M (I);$$

Где А - максимально допустимая концентрация эндотоксинов;

К – пороговая пирогенная зона (ЭЕ/кг/час): для растворов, предназначенных для парентерального введения, это значение равно 5,0 ЭЕ/мл/кг;

М – максимальная доза препарата вводимая в течение эксперимента на кг массы тела: для препарата равно 1,425 мг/кг/час.

Расчет содержания бактериальных эндотоксинов проводился в соответствии с требованиями ОФС 42-Уз-000-1010-2010. При этом получены следующие данные:

1. Кратность предельно допустимого разведения препарата 1:1166,0;
2. Кратность разведения тестируемого раствора 1:1166,0;
3. рН тестируемого раствора равна 7,4.

Расчет содержания бактериальных эндотоксинов проводился по формуле: $A=5,0/1,425=3,5$

По результатам исследований и расчетов установлено, что предельное содержание бактериальных эндотоксинов должно быть не более 3,56 ЭЕ/мг.

На основании проведенных исследований нами сформулированы спецификации на субстанцию Коамид и ее лекарственную форму. Результаты приведены в таблице 7,8.

Таблица 7

Спецификация субстанции Коамид

Показатель	Метод	Норма
Описание	Визуально	Порошок сиреневого цвета, без запаха.
Растворимость	ГФ XI вып.1, с.175.	Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте, эфире, хлорформе, ацетоне.
Подлинность	Качественные реакции, ИК-спектроскопия, ВЭЖХ	Должны наблюдаться характерные окраски, полосы поглощения и время удерживания в сравнении со стандартным образцом.
Температура плавления	ГФ XI, выпуск 1, стр. 16.	300 ⁰ С, с разложением.
Прозрачность	Визуально, ГФ XI, вып.1,с.194	Раствор 0,1 г препарата в 10 мл воды должен быть прозрачным по сравнению с водой.
Цветность	ГФ XI, вып.1, с.198.	Должен быть бесцветным по сравнению с водой.
рН	Потенциометрически; ГФ XI, вып. 1, с. 113	5,5 до 6,5
Потеря в массе при высушивании	ГФ XI, вып. 1, с.176	Потеря в массе не должна превышать 5%

Посторонние примеси	Качественные реакции ВЭЖХ ТСХ	Не более 0,25% Не более 0,25%
Остаточные органические растворители	ГХ (этиловый спирт)	Не более 0,2%
Сульфатная зола	ГФ XI	Не более 0,05 %
Тяжелые металлы	ГФ XI (ААС)	Не более 0,001%
Микробиологическая чистота	ЕФ	В 1 г препарата допускается наличие не более 10^3 общего числа аэробных бактерий, 10^2 общего числа грибов, при отсутствии Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.
Количественное определение	Титриметрия, (комплексометрия) ВЭЖХ	98%-101%

Таблица 8

Спецификация препарата «Коамид-RG» 1% раствор для инъекций

Показатель	Метод	Норма
Описание	Визуально	Прозрачная жидкость розового цвета
Подлинность	Качественные реакции, ВЭЖХ	Должны наблюдаться характерные окраски, время удерживания в сравнении со стандартным образцом.
Прозрачность	Визуально, ГФ XI, вып.1, с.194	Раствор препарата должен быть прозрачным
pH	Потенциометрически; ГФ XI, вып. 1, с. 113	От 5,5 до 7,0.
Механические включения	O`z RH-42-15:2008	Препарат должен отвечать требованиям, указанным в O`zRH-42-15:2008
Объем заполнения	ГФ XI, вып.2, с140	Не менее номинального
Посторонние примеси	ТСХ	Не более 0,25%
Бактериальные эндотоксины	ОФС 42 Уз-0001-1010-2010	Не более 3,56 ЭЕД на мг
Токсичность	ГФ XI, вып.2, с.182, ОФС 42 Уз-0004-2339-2013	Препарат должен быть не токсичным
Стерильность	ГФ XI, вып.2, с187, изменение №2 от 12.10.2005, категория 1	Препарат должен быть стерильным
Количественное определение	Титриметрия, (комплексометрия)	От 0,0095 г до 0,0105 г в 1 мл.

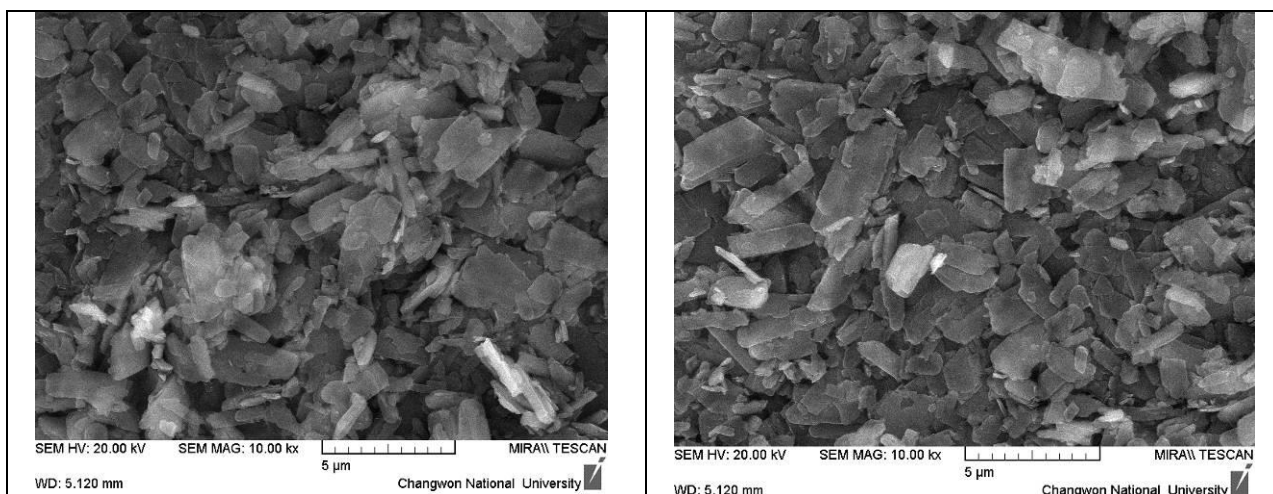
По результатам проведенных исследований субстанции Коамид и её

лекарственной формы подтверждено соответствие установленным нормам качества.

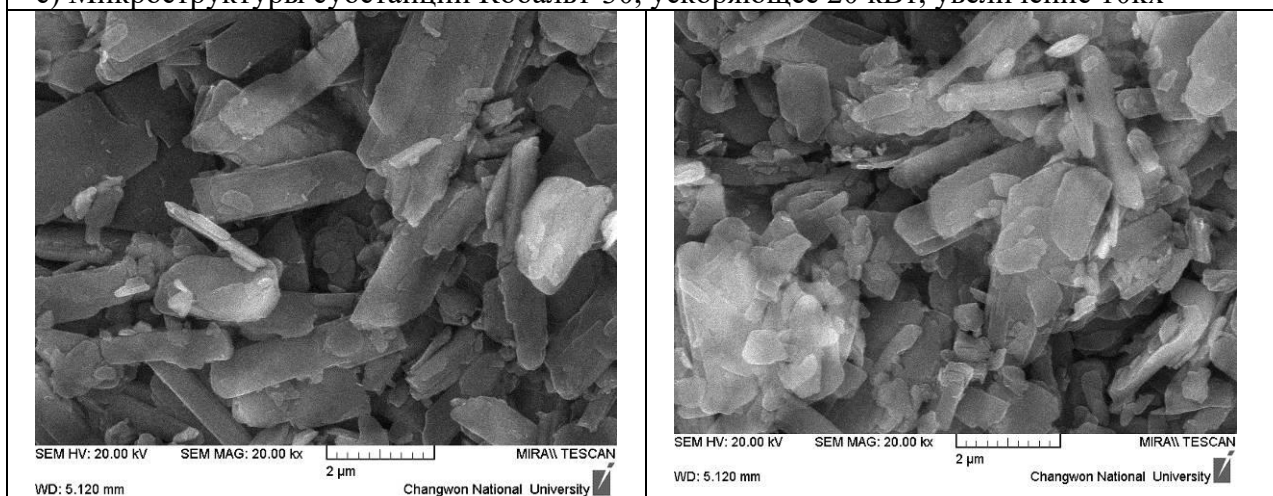
В данной главе также приведены сведения о валидации аналитических методов количественного определения действующего вещества в исследуемом препарате.

Пятая глава «**Совершенствование, разработка современных методов контроля качества, стандартизация и валидация субстанции Кобальт-30 и ее лекарственной формы**». В данной главе приведены сведения об использовании метода сканирующей электронной микроскопии при изучении морфологической структуры субстанции Кобальт-30. Исследовалась морфологическая микроструктура субстанции Кобальта-30 методом напыливания на пластинки аппаратом Polaronflange (SputterCoater) с вакуумной системой EDWARD, и с проведением дальнейших анализов на сканирующем электронном микроскопе. В СЭМ изображениях показаны морфологическая микроструктура препарата Кобальта-30 в различных увеличениях. Было выявлена поверхность морфологии препарата кобальта-30. СЭМ анализа микроструктуры препарата кобальта-30 четко показывают кристаллическую структуру нано соединения. Более того на кристаллической структуре не был проведен процесс покрытия или связывания, которые подтверждены результатами СЭМ анализа. СЭМ изображение микроструктуры выявил равномерное распределение микрочастиц препарата кобальта. Структура разнообразной формы, начиная от плоских пластинчатых до структурных сложных видов. Также подтверждены размеры кристаллической микроструктуры, которые варьируются в пределах от 0,2 μm до 5 μm и более. Большинство кристаллов имеют плоскую поверхность. Результаты анализов приведены в рисунке 13.





с) Микроструктуры субстанции Кобальт-30, ускоряющее 20 кВт, увеличение 10кx



д) Микроструктуры субстанции Кобальт-30, ускоряющее 20 кВт, увеличение 20кx

Рисунок 13. Микроструктуры препарата Кобальт-30, при разных увеличениях.

Для идентификации субстанции приведен ИК-спектр, представленный на рисунке 14.

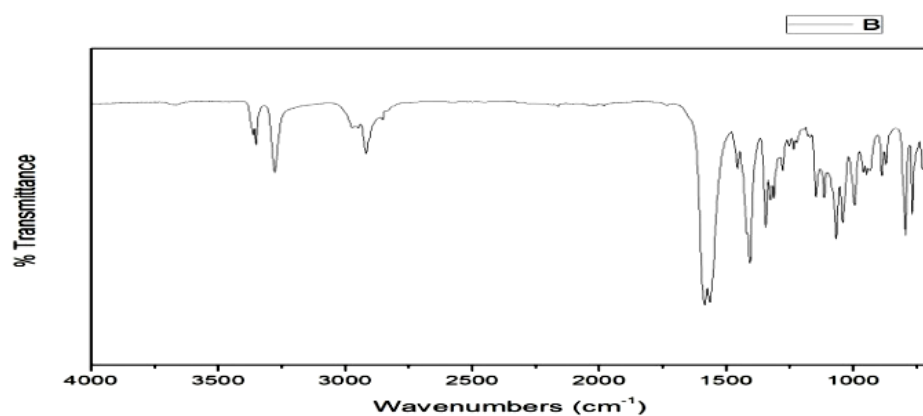


Рисунок 14. ИК-спектр субстанции Кобальт-30.

Кобальт-30 - координационное соединение кобальта и метионина, разработанный учёными Ташкентского фармацевтического института хорошо зарекомендовал себя при лечении воздействий ионизирующей радиации с сопровождающими его нарушениями гемопоэза (процесса

кроветворения) и лейкопений. Проведённые предварительные исследования показали целесообразность разработки препарата Кобальт-30 в виде лекарственного сиропа - лекарственной формы, предусматривающей помимо проблем стабильности и высокой биологической доступности, также приемлемых органолептических свойств.

В ходе исследований нами изучены физико-химические свойства, состав и стабильность полученной новой лекарственной формы в виде сиропа «Кобальт-30». Далее нами было стандартизован сироп «Кобальт-30» по всем необходимым показателям качества, в соответствии с требованиями предъявляемым к сиропам.

На рисунке 15 и в таблице 9 представлены сведения о показателях, используемых методах и об установленных нормах качества на препарат «Кобальт-30» в виде сиропа.

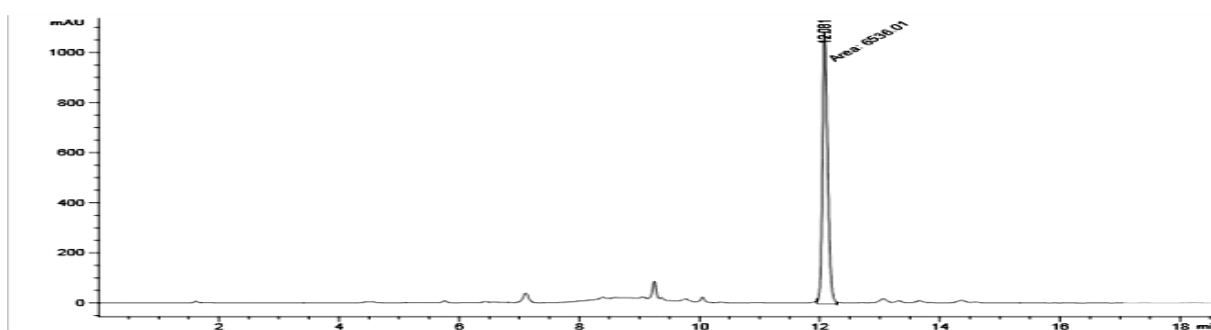


Рисунок 15. Хроматограмма раствора сиропа «Кобальт-30».

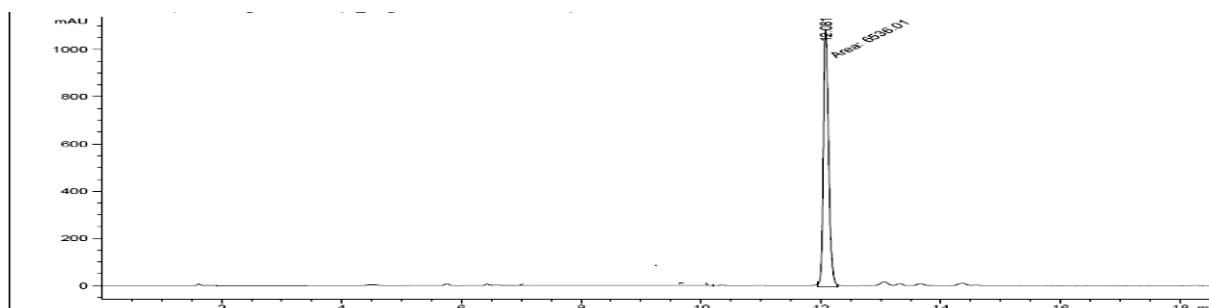


Рисунок 16. Хроматограмма раствора РСО «Кобальт-30».

Таблица 9

Результаты количественного определения
сиропа «Кобальт-30» методом ВЭЖХ.

Номер серии	№	Навеска, мл	Площадь пика, S	Количественное содержание; %	Метрологическая характеристика	
1	1	10 мл	6536	99,98%	X _{ср} =99,96 f=4 S ² =0,0016 S=0,0408 S _x =0,0183	T(95%; 4)=2,78 ΔX=0,1134 ΔX _{ср} =0,0507 ε=1,1136% ε _{ср} =0,0508%
	2	10 мл	6538	99,89%		
	3	10 мл	6541	99,99%		
	4	10 мл	6532	99,98%		
	5	10 мл	6534	99,97%		

2	1	10 мл	6547	99,99%	$X_{cp}=99,94$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	10 мл	6537	99,89%	$f=4$	$\Delta X=0,1437$
	3	10 мл	6544	99,89%	$S^2=0,0026$	$\Delta X_{cp}=0,0642$
	4	10 мл	6536	99,99%	$S=0,0517$	$\varepsilon=0,1439\%$
	5	10 мл	6549	99,97%	$S_x=0,0231$	$\varepsilon_{cp}=0,0643\%$
3	1	10 мл	6547	99,98%	$X_{cp}=99,93$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	10 мл	6543	99,87%	$f=4$	$\Delta X=0,1515$
	3	10 мл	6539	99,88%	$S^2=0,0029$	$\Delta X_{cp}=0,0677$
	4	10 мл	6535	99,98%	$S=0,0545$	$\varepsilon=0,1518\%$
	5	10 мл	6537	99,96%	$S_x=0,0244$	$\varepsilon_{cp}=0,0679\%$
4	1	10 мл	6544	99,98%	$X_{cp}=99,94$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	10 мл	6546	99,89%	$f=4$	$\Delta X=0,1423$
	3	10 мл	6537	99,89%	$S^2=0,0026$	$\Delta X_{cp}=0,0636$
	4	10 мл	6539	99,99%	$S=0,0512$	$\varepsilon=0,1426\%$
	5	10 мл	6541	99,98%	$S_x=0,0229$	$\varepsilon_{cp}=0,0637\%$
5	1	10 мл	6542	99,98%	$X_{cp}=99,93$	$T(95\%; 4)=2,78$
	2	10 мл	6439	99,88%	$f=4$	$\Delta X=0,1267$
	3	10 мл	6537	99,89%	$S^2=0,0020$	$\Delta X_{cp}=0,0566$
	4	10 мл	6543	99,96%	$S=0,0456$	$\varepsilon=0,1268\%$
	5	10 мл	6539	99,96%	$S_x=0,0204$	$\varepsilon_{cp}=0,0567\%$

При этом использовали метод ВЭЖХ для определения подлинности, посторонних примесей и количественного содержания действующего вещества. Экспериментально установлено, что содержание примесей должно быть не более 2%.

Таблица 10

Спецификация сиропа «Кобальт-30»

Показатель	Метод	Норма
Описание	Визуальный, органолептический	Прозрачная вязкая жидкость бесцветного или светло-желтого цвета, без осадка с характерным кисло-сладким вкусом и мятным запахом, без посторонних включений. Допускается незначительная опалесценция.
Подлинность	Качественные реакции ВЭЖХ	Характерное окрашивание; Время удерживания основного пика Кобальта-30 на хроматограмме раствора образца должно быть идентичным времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора Кобальта-30 при количественном определении.
Плотность	Пикнометрический	1,13-1,25 г/см ³
pH	Потенциометрический	3,3-4,3

Посторонние примеси	ВЭЖХ	На хроматограмме количественного определения препарата площадь пика или сумма площадей пиков не должна превышать 2%.
Содержание тяжелых металлов	ГФ XI, вып. 1, с. 171. ААС	Не более 0,01%
Объем заполнения	Объемный	Не менее 90 мл, не менее 120 мл
Микробиологическая чистота	Испытания проводят по требованию ЕФ	Не более 1000 КОЕ общего числа бактерий, не более 100 КОЕ дрожжей и грибов суммарно, патогенны - Escherichia coli, Salmonella и другие кишечные бактерии должны отсутствовать.
Количественное определение	ВЭЖХ	90%-110% от заявленного количества

В данной главе также приведены сведения о валидации аналитических методов количественного определения действующего вещества в исследуемом препарате.

В шестой главе приведены сведения об «**Исследование стабильности и сроков годности изученных лекарственных препаратов**».

Целью изучения стабильности лекарственных препаратов является получение информации о том, каким образом меняется их качество с течением времени под влиянием факторов окружающей среды (температуры, влажности, света). Для этого используются различные методы: стресс-испытания, ускоренные испытания стабильности и исследования в реальном времени, или долгосрочные исследования. Полученные данные используются для установления рекомендованных условий хранения, периодов срока годности готовых лекарственных форм.

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.

Были изучены стабильность и сроки годности исследуемых препаратов: таблетки Глигисцин, «Коамид-RG» 1% раствора для инъекций и сироп Кобальт-30.

Для определения сроков годности препаратов 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».

Согласно инструкции и требованиям исследуемые образцы препаратов хранились при комнатной температуре в защищенном от света месте. Относительная влажность за время проведения испытаний была

зафиксирована в пределах $65 \pm 5\%$.

При проведении исследований образцы препарата были анализированы через равные промежутки времени с интервалом 6 месяцев по основным показателям качества и безопасности.

Одновременно с этим исследования по стабильности проводились сравнительно и методом ускоренного хранения при температуре 40°C , 60°C период хранения 1,5-6 месяцев и аналогично анализировались через равные промежутки времени по вышеуказанным параметрам. За период наблюдений в условиях естественного хранения существенных изменений: физических, химических и микробиологических свойств в исследуемых образцах не выявлено. Данные качественных и количественных показателей соответствовали пределам установленных норм разработанного нормативного документа.

На основании проведенных исследований установлены сроки годности препаратов: таблетки Глигисцин – 3 года; «Коамид-RG» 1% раствора для инъекций – 2 года; сироп Кобальт-30 – 2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложен унифицированный метод синтеза смешаннолигандного оригинального комплекса Глигисцин на основе цинка с глицирризиновой кислотой и гистидином, а также метод конкурентной координации лигандов по отношению к металл-иону.
2. Предложены методы контроля качества, стандартизации и валидации субстанции Глигисцин и лекарственных форм с применением методов титрования, ААС, ICPS-MS, СФ, ВЭЖХ, ГХ, ТСХ. На основании результатов исследований установлены нормы качества для субстанций и их лекарственных форм.
3. Усовершенствованы методы контроля качества, стандартизации и валидации субстанции Коамид и ее лекарственной формы 1% раствора для инъекций.
4. Усовершенствованы методы контроля качества, стандартизации и валидации субстанции Кобальт-30 и ее лекарственной формы в виде сиропа.
5. Впервые разработана методика определения остаточного органического растворителя в субстанциях Глигисцин, Коамид и Кобальт-30, а также разработан показатель «Бактериальные эндотоксины» для препарата «Коамид-RG» 1% раствор для инъекций. Предложены усовершенствованные методы качественной и количественной оценки субстанций и их лекарственных форм.
6. На основе стандартизированных и валидированных методов исследований разработаны нормативные документы на изученные субстанции и их лекарственные формы.
7. Установлены сроки годности изучаемых субстанций и их лекарственных форм методом «Ускоренного старения» и естественного

хранения.

8. При проведении метрологической обработки результатов физико-химических испытаний по унифицированным методам использовали разработанную автором программу «статистической обработки результатов химического эксперимента и физико-химических испытаний в фармацевтическом анализе» (№DГУ 07404, зарегистрированное Агентством по интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции РУз 23.12.2019г.).
9. На основании проведенных исследований получено разрешение ГУП «Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз на применение в медицинской практике препарата «Коамид-RG» 1% раствор для инъекций (ФСП 42 Уз-22175941-3035-2017) и субстанция Коамид (ФСП 42Уз-22175941-3036-2017).

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

TASHPULATOVA AZIZAKHON DILSHODOVNA

**CREATION, STANDARDIZATION OF NEW BIOCOMPLEXES
Co(II), Zn(II) AND STUDY OF THEIR PROPERTIES**

15.00.02 – Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent-2021

The title 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 B2017.2. DSc /Far 10.

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)

Scientific consultant:	Yunuskhodjaev Akhmatkhodja Nigmanovich Doctor of pharmaceutical Sciences, professor
Official opponents:	Komilov Hojiasror Masudovich Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor
	Boboev Isomiddin Davronovich Doctor of chemical Sciences
	Abdulladjanova Nodira Gulomjanovna Doctor of chemical Sciences, professor
Leading organization:	National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek

Defense will take place on "___" _____ 2021 at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address:100015, Tashkent, Mirabad district, Aybekstr 45, phone +99871 256-37-38, fax +99871 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

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

Abstract of dissertation sent out on "___" _____ 2021.
(mailing report № _____ on _____ 2021)

K.S.Rizayev
Chairman of the scientific council on awarding of scientific degrees doctor of medical sciences

Yo.S.Karieva
Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of medical sciences, professor

F.F.Urmanova
Chairman of the scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees of doctor of sciences, doctor of medical sciences, professor

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

The aim of the research is to synthesize a new biocomplex based on Zn (II), histidine and glycyrrhizinic acid, to standardize and validate the substances and medicine forms containing in Co (II) by modern methods.

The object of the research is Gligistsin, Coamid, Cobalt-30 substances and their dif forms: Gligistsin tablets, 1% injectable solution «Koamid-RG», Cobalt-30 syrup were selected.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time the method for obtaining a new mixed ligand coordination compound containing zinc, glycyrrhizinic acid and histidine with hepatoprotective activity called Gligistsin were developed, its composition and properties were determined, as a result of IR spectroscopy and derivatographic analysis, the specific properties of the competitive coordination of ligands of donor atoms with respect to metal ions were proved;

there were based on standardization in accordance with modern requirements, there were developed alternative methods control quality and quantitative evaluation methods have been identified. The stability of the tested substances and their medicine forms is determined;

there were developed the determination method of residual organic solvent (ethyl alcohol) in substances Gligistsin, Coamide and Cobalt-30 for the first time. Mixtures determination by TLC and HPLC methods, determination of heavy metals in accordance with international standards for atomic absorption spectroscopy, which proved the use of ICP-MS in the determination of zinc and cobalt in the studied substances and the indicator «Bacterial endotoxins» were determined;

there were improved alternative methods of qualitative and quantitative evaluation of substances and their medicine forms have been developed;

for the first time the modern methods of analysis for studied substances theoretically and experimentally based.

The implementation of research results. Based on the scientific results obtained on the creation, standardization and study of new biocomplexes of Co (II) and Zn (II):

The coamide substance is approved for use in medicine by the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» (KFM 42Uz-22175941-3036-2017). The result gives opportunity creation of anti-anemic agents;

«Koamid-RG» 1% injection solution is approved for use in medicine by the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» (KFM 42 Uz-22175941-3035-2017). As a result, there were allowed to increase and expand the quantity of hematopoiesis;

According to the results of the study there were prepared and edited a textbook on «Pharmaceutical Chemistry» by the bachelor's degree program «5510500-Pharmacy» and «5510600-Industrial Pharmacy» (Certificate №654-404

(1 volume); № 654-405 (Volume 2).This textbook gives to enrich and strengthen the knowledge of students of bachelor degree in the field of quality control and standardization.

The structure and volume of the dissertation.The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusions, list of references and appendices. The volume of the dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ташпулатова А.Д., Юнусходжаев А.Н. Количественное определение гистидина в препарате Глигисцин // Фармацевтический журнал. – Ташкент. - 2017. -№3. -С.41-44. (15.00.00., №2).
2. Ташпулатова А.Д., Юнусходжаев А.Н. Стандартизация субстанции Глигисцин // Фармацевтический вестник Узбекистана. -Ташкент. -2018. - №3. -С.54-60. (15.00.00., №4).
3. Ташпулатова А.Д., Умарова Ш.И., Юнусходжаев А.Н. Микробиологические исследования субстанции Глигисцин // Научно-практический журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология».- 2019. - №1. -С.160-164. (15.00.00., №6).
4. Ташпулатова А.Д., Юнусходжаев А.Н. Изучение стабильности и установление срока годности препарата «Коамид-RG» 1% раствора для инъекций // Фармацевтический вестник Узбекистана.- 2019. -№2. -С.30-35. (15.00.00., №4).
5. Tashpulatova A.D., Tukhtaev F.Kh., Yunuskhodjaev A.N. New approach to morphology determination of microcrystals of Cobalt-30 drug product // Фармацевтический журнал. -2019. -№2. -С.18-23. (15.00.00., №2).
6. Ташпулатова А.Д., Ризаева Н.М, Файзуллаева Н.С. Разработка технологии лекарственного сиропа «Кобальт-30» // Фармацевтический журнал. -2019. -№2. -С.75-80. (15.00.00., №2).
7. Ташпулатова А.Д., Абдуллаев Ф.Н., Ризаева Н.М. Определение показателей качества таблеток Глигисцин // Фармацевтический вестник Узбекистана. -2019. -№3. -С.29-33. (15.00.00., №4).
8. Ташпулатова А.Д, Умарова Ш.И., Юнусходжаев А.Н. Микробиологическая чистота как показатель качества таблеток Глигисцин // Научно-практический журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». -2019. -№2. -С.221-224. (15.00.00., №6).
9. Ташпулатова А.Д., Умарова Ш.И. Микробиологическая чистота сиропа «Кобальт-30» // Научно-практический журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». -2019. -№6. -С.123-128. (15.00.00., №6).
10. Tashpulatova A.D., Yunuskhodjaev A.N. Study of stability and establishment of the life duration of biologically active connection of Gligiscins // World journal of pharmaceutical and medical research. -2019. -Vol. 5(5). - P.283-286. (SJIF-5,92).
11. Tashpulatova A.D., Zainidinov A.O., Abdullaev F.N. Content analysis of medicines based on glycyrrhizinic acid of the pharmaceutical market of the Republic of Uzbekistan // Global Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2019.-Vol. 7 (8). -P.516-520. (SJIF-5,88).

12. Tashpulatova A.D. Standardization of Gligiscin tablets // International journal of psychosocial rehabilitation. -2020. -Vol. 24. -P.2315-2327. (Scopus IF-0,2).

II бўлим (II часть; II part)

13. Ташпулатова А.Д., Набиев А.Н., Юнусходжаев А.Н. Определение предельного содержания бактериальных эндотоксинов в препарате «КОАМИД-RG» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации». - Ташкент. -2013. -С.82-83.
14. Ташпулатова А.Д., Юнусходжаев А.Н. Определение глицирризиновой кислоты в качестве посторонней примеси в препарате Глигисцин методом ТСХ // Материалы международной научно-практической конференции «Вопросы современной фармацевтической промышленности: корень солодки (технология переработки) и инновационные препараты на его основе. -Ташкент. -2017. 25-26 октябрь. -С.6-7.
15. Ташпулатова А.Д., Юнусходжаев А.Н. Определение посторонней примеси гистидина в препарате Глигисцин методом ТСХ // Материалы V Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», инициированной советом молодых ученых фонда первого президента Республики Казахстан-лидера нации и южно-казахстанской государственной фармацевтической академии. -Шымкен. -2017. 8-9 декабрь. -С.130-131.
16. Ташпулатова А.Д., Юнусходжаев А.Н. Валидация количественного метода анализа глицирризиновой кислоты в препарате Глигисцин // Материалы республиканской научно-практической конференции «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с международным участием). -Ташкент. -2017. -С.70-72.
17. Ташпулатова А.Д., Умарова Ш.И. Определение микробиологической чистоты субстанции Глигисцин // Вклад Абу Али Ибн Сино в развитие фармации и актуальные проблемы современной фармацевтики: сборник материалов научно-практической конференции. -Ташкент. -2018. -С.104-105.
18. Ташпулатова А.Д., Абдуллаев Ф.Н., Умарова Ш.И. Исследование микробиологической чистоты таблеток «Глигисцин» // Программа и тезисы научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединений». -Ташкент. -2019. -С.42.
19. Ташпулатова А.Д., Абдуллаев Ф.Н., Юнусходжаев А.Н. Исследование стабильности и срока годности таблеток Глигисцин // Материалы III Международной научно-практической конференции «Лекарства - Человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств. - Харьков. -2019. 14-15 март. -С.262-263.

20. Ташпулатова А.Д., Аглоходжаева Ш.М. Определение остаточных органических растворителей в субстанции Кобальт-30 методом ГЖХ // Материалы III Международной научно-практической конференции «Лекарства - Человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств. Харьков. -2019. 14-15 март. -С.25.
21. Ташпулатова А.Д., Аглоходжаева Ш.М. Актуальность внедрения показателя «определение остаточных органических растворителей» в НД субстанций отечественного производства // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». -Ташкент. -2019. 15-16 ноябрь. -С.249-251.
22. Ташпулатова А.Д., Абдуллаев Ф.Н. Применение ИСП-МС анализа в контроле качества препарата Глигисцин // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». -Ташкент. -2019. 15-16 ноябрь. -С.251-253.

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

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 4/21.

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