

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ

СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК 615.543.544.5.068.7

БОБОКАМБАРОВА НИЛУФАР АБДУЖАЛОЛОВНА

**Новокаин инъекцион эритмасини ишлаб чиқаришда жихозлар
тозалиги ва валидацияси**

5А 510501 – Фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ДИССЕРТАЦИЯ

магистр академик даражасини олиш учун

Илмий раҳбар:

Фарм.ф.д., профессор

В.Н.Абдуллабекова

Тошкент-2016

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

Факультет-Фармация Магистратура талабаси-Бобокамбарова Н.А.
Кафедра-Фармацевтик Илмий раҳбар-ф.ф.д., проф.Абдуллабекова В.Н.
кимё Мутахассислиги-5А510501-фармацевтик кимё
Ўқув йили-2014-2016 й. ва фармакогнозия

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИГА АННОТАЦИЯ

Мавзунинг долзарблиги. Бутун дунё миқёсида фармацевтика соҳаси илғор кадамлар билан ривожланиб бормоқда. Бугунги кунда фармацевтик ишлаб чиқариш корхоналарида халқаро стандартларни жорий қилиш ва у орқали сифатли маҳсулот ишлаб чиқаришга эришиш долзарб мавзулардан бирига айланди.

Ишнинг мақсади ва вазифалари. GMP (Good manufacturing practice) - «Яхши ишлаб чиқариш амалиёти» халқаро стандарти талабларидан бўлмиш тозалаш жараёнлари валидациясини ўтказиш ҳамда унда УБ спектрофотометрия усулининг қўлланилиш имкониятларини ўрганиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Ишлаб чиқариш ускуналари, новокаин гидрохлорид дори моддаси, УБ спектрофотометрия усули, тозалаш жараёнлари валидацияси, аналитик усуллар валидацияси, спектрофотометр.

Тадқиқот услубияти ва услублари. Новокаин гидрохлорид дори моддасининг УБ спектрофотометрик таҳлил усулини яратиш, тозалаш жараёнлари валидациясини ва аналитик усуллар валидациясини ўтказиш.

Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси. Биринчи марта новокаин гидрохлорид дори моддасининг қолдиқ концентрациясини аниқлаш имконини берадиган УБ спектрофотометрия

усули яратилди. Тозалаш жараёнлари ва аналитик усуллар валидацияси ўтказилди. Намуна олиш услублари танланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва тадбиқи. Ўтказилган валидациялар ишлаб чиқариш корхонасига халқаро стандартни тадбиққилиш ва корхонанинг стандарт талабларига мос келиш даражасини баҳолашда қўлланилди.

Иш тузилиши ва таркиби. Кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот давомида фойдаланилган объектлар ва қўлланилган усуллар тавсифи боби ҳамда олиб борилган изланишлар, уларнинг муҳокамаси, натижалари бобларидан иборат. Шунингдек, умумий хулосалар, адабиётлар рўйхати ва иловалар келтирилган.

Бажарилган ишнинг асосий натижалари. MACO (Maximum Allowable Carry Over) ни ҳисоблаш, новокаин дори моддасининг УБ спектрофотометрик таҳлил усулини яратиш, жиҳозлар тозалигининамуна олиш услубларини танлаш, новокаин дори моддаси таҳлилининг ЮҚХ усулини яратиш ва усул сезгирлигини ўрганиш.

Хулоса ва таклифларнинг қисқача умумлаштирилган ифодаси. GMP халқаро стандарти талабларига мувофиқ тозалаш жараёнлари ва аналитик усуллар валидацияси ўтказилди.

Илмий раҳбар

(Имзо)

Магистратура талабаси

(Имзо)

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty of Pharmacy	Post graduate student: N.A.Bobokambarova
Department of Pharmaceutical Chemistry	Supervisor: professor V.NAbdullabekova
Academic year 2014-2016	Specialty: 5A510501- Pharmaceutical chemistry and pharmacognozy

MASTER'S THESIS ABSTRACT

Work actuality. Pharmaceutical industry is developing very intensively in the world. One of the global topics of nowadays is implementation new international standards on the pharmaceutical industry and by this improving the quality of the products.

Work aim and objectives. Firstly, conducting validation of the process of cleaning, which one of the requirements of international standard for pharmaceutical industry (GMP - Good manufacturing practice). Secondly, to estimate availability UV spectrophotometer method availability on using validation of cleaning process.

Research's subject and object. Manufacturing facility, substance of the novocaine hydrochloride, method ultra violete spectrophotometer, validation of the cleaning process, validation of the analytical methods, spectrophotometer.

Methodology and research methods. Elaborate spectrophotometer method for determination quantity of novocaine hydrochloride. Hold cleaning validation and validation of the analytical methods.

The level of scientific innovation results of the research. UV spectrophotometer methods were elaborate, which can determine amount quantity of novocaine hydrochloride. Cleaning and analytical validations were conduct. Sampling methods were select.

Research results and practical importance and applied. The results of the conducting validations will used to the introduction international standard (GMP).

The structure and content of the work. Introduction, literature review, objects and methods, which used on the process of research, description of the methods, researches, discussion of the results, conclusions, list of literatures, applications.

The main results of the work performed. Calculation MACO (Maximum Allowable Carry Out), developing UV spectrophotometric methods for determining amount quantity of novocaine hydrochloride, selecting methods of sampling of the novocaine hydrochloride.

A brief summary of conclusions and recommendations. Cleaning validation and validation of analytical methods were conduct in accordance with the GMP requirements.

Supervisor:

(Signature)

Graduate student:

(Signature)

Мундарижа

Кириш.....	3
I боб. Адабиётлар шарҳи.....	9
1. Дори воситаларининг сифатини таъминлаш.....	9
2. Дори воситалари сифатига қўйилган халқаро талаблар.....	11
3. Ўзбекистон Республикасида дори воситаларини ишлаб чиқариш, рўйхатдан ўтказиш ва сифатини назорат қилиш.....	16
4. Валидация ва унинг аҳамияти.....	18
5. Валидациянинг турлари.....	20
6. Валидациялаш жараёнларига қўйилган талаблар.....	22
7. Аналитик усуллар валидацияси.....	25
8. Фармацевтик ишлаб чиқариш корхоналарида жиҳозлар тозалиги ва унинг валидацияси.....	29
9. Жиҳозлар тозалигини аниқлашда қўлланиладиган аналитик усуллар.....	40
II боб. Тажриба қисми. Тадқиқот объекти ва усуллари.....	54
1. Новокаин субстанцияси ҳақида қисқача маълумот.....	54
2. МАСО (Maximum Allowable Carry Over)ни ҳисоблаш.....	55
3. УБ спектрофотометрия усули.....	58
4. Юпқа қатлам хроматографияси усули.....	59
5. Жиҳозлар валидацияси.....	63
III боб. Тажриба қисми. Жиҳозлар тозалигини баҳолашда новокаин гидрохлорид дори моддаси қолдиқ миқдорини аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш.....	65
1. Новокаин гидрохлорид дори моддаси учун ЮҚХ усули шароитларни танлаш ва усулнинг сезгирлигини аниқлаш.....	65

2. Новокаин гидрохлорид дори моддасининг қолдиқ миқдорини аниқлашда УБ спектрофотометрия таҳлил усулини тадбиқ этиш.....	68
3. Таҳлил усулини валидациялаш.....	69
IV боб.Тажриба қисми. Тозалаш жараёни валидациясини ўтказиш...	80
1. Ишлаб чиқариш ускуналаридан намуна олиш. Услуб ва эритувчини танлаш, аниқланиш унумдорлигини белгилаш.....	80
2. Ускуналардан суртма намуналарини олиш нуқталарини белгилаш.....	84
3. Олинган намуналар таҳлили.....	85
Хулосалар.....	89
Адабиётлар рўйхати.....	91

КИРИШ

Диссертация мавзусининг асосланганлиги ва долзарблиги. Сифатни таъминлаш ва сифат назоратининг асосий тамойиллари бир-бири билан узвий боғланган ва бу дори воситалари ишлаб чиқарувчи ташкилотларда биринчи даражали аҳамиятга эга. Бу муаммо комплекс характерга эга бўлиб, унинг ечими дори воситалари сифатига қўйилган талабларни бажаришга эришиш учун йўналтирилган барча чораларни амалга оширишни талаб қилади.

Ҳозирги вақтда жаҳон амалиётида инсонлар ва ҳайвонлар учун мўлжалланган дори воситалари сифатига ва ишлаб чиқарилишига қўйилган талабларни белгиловчи муҳим ҳужжатлардан бири “Дори воситалари ишлаб чиқариш қоидалари” - «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)» ҳисобланади. Бу дори воситалари сифатини таъминлашнинг асосий шарти уларни ишлаб чиқариш жараёнининг GMP қоидаларига мувофиқлигида эканини кўрсатади.

Бутун дунё бўйлаб GMP халқаро стандартининг тадбиқ этилаётгани бу борада қўйилаётган катта қадамдир. Албатта, республикамиздаги фармацевтика корхоналари ҳам бундан четда қолаётгани йўқ. Ҳозирги кунда республикамизда 146 дан ортиқ ишлаб чиқарувчилар фармацевтика фаолияти билан шуғулланаётган бўлишса, шулардан санокли ишлаб чиқарувчиларимиздагина GMP халқаро стандарти сертификати мавжуд эди. Ўзбекистон Республикаси Президенти фармониға мувофиқ (№1731-ПК 26.03.2012й) чиқарилган Вазирлар Маҳкамасининг буйруғига (№133 18.05.2012) кўра барча фармацевтик ишлаб чиқарувчилар мазкур стандарт тизимини ўзларида жорий этишлари мажбурий этиб белгиланди. Бунга асосан «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари сифатини назорат қилиш бош бошқармаси» қошида «Фармацевтика соҳасига халқаро стандартларнинг жорий этилишини мувофиқлаштириш» бўлими ташкил этилди.

Дори воситалари ишлаб чиқарилишига қўйилган асосий GMP талабларидан бири уларнинг кесишувли ифлосланишининг олдини олишдир. Дори воситалари бошқа препаратлар ёки фаол фармацевтик субстанциялар, ювиш ёки дезинфекциялаш воситалари, микроорганизмлар, чанг заррачалари, сурков материаллари, ёрдамчи моддалар, оралик маҳсулотлар ва б. билан ифлосланиши мумкин. Шу билан бирга, кўп ҳолларда турли препаратларни ишлаб чиқаришда битта асбоб-ускунадан фойдаланилади. Шунинг учун ҳар бир кейинги препаратни олдинги бошқа номдаги препарат ёки шу номдаги олдинги серия препарат билан ифлосланишини олдини олиш мақсадида жиҳозларнинг тозалаш жараёнини самарали ўтказиш ва унинг тозалик даражасини доимий баҳолаш жуда муҳим ҳисобланади.

Буларнинг барчаси тайёр маҳсулот кесишувли ифлосланишини бартараф этиш ҳамда кимё–фармацевтика саноати жиҳозлари ва хоналарнинг тозалигини назорат қилиш мақсадида, дори моддалари ва технологик аралашмалар ёрдамчи компонентлари таҳлилининг анча такомиллашган усулларини ишлаб чиқиш заруратини шарт қилиб қўяди. Бунда таҳлил қилинувчи матрицалар мураккаб таркибли бўлганда, айниқса, кам миқдордаги дори моддаси сақлаганда, уларни аниқлашнинг танловчан ва сезгир усулларини қўллашни талаб этади. Шу билан бирга, ишлаб чиқариш шароитларида фармацевтик таҳлил ўтказишда юқори ишлаб чиқарувчанликка, катта ҳажмли аналитик маълумот олиш имкониятига ва унинг ишончлигига бўлган талаб ҳам юқоридир. Бундай талабларни таҳлилнинг кимё–фармацевтика саноати жараёнлари назорати аналитик амалиётида энг кўп ишлатилаётган хроматографик ва оптик усуллари қониқтиради.

Фармацевтик жиҳозлар юзалари тозалиги назоратининг янги юқори сезгирликка эга, тезкор ва етарлича тежамкор кимёвий усулларини ишлаб чиқишга актуал муаммо сифатида қараш тўғри бўлади. Унинг ечими дори

воситалари ишлаб чиқаришда GMP талабларини тўлиқ бажариш ва шу орқали жиҳозларни тозалаш жараёни валидация тизимини йўлга қўйиш имконини беради. Кимё–фармацевтика саноати ишлаб чиқариш жараёнлари ички назоратида уларнинг асосий валидацион параметрларини баҳолаш назоратнатижаларининг яроқлилик кўрсаткичларини ўрнатишнинг асоси ҳисобланади. Айнан шунинг учун дори воситаларини қўллаш самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминловчи, уларнинг стандартизацияси ва сифат назорати усулларини такомиллаштириш уларнинг яратилиш, ишлаб чиқарилиш ва истеъмоли босқичларида тегишли таҳлил усулларини яратиш, унификация ва валидациясини талаб қилади.

Тадқиқот объекти ва предмети. Ишлаб чиқариш ускуналари, новокаин гидрохлорид дори моддаси, УБ спектрофотометрия усули, тозалаш жараёнлари валидацияси, аналитик усуллар валидацияси, спектрофотометр.

Тадқиқот мақсади ва вазифалари. Ишнинг мақсади фармацевтик ишлаб чиқаришда новокаин мисолида таҳлилнинг хроматографик ва оптик усулларини қўллаган ҳолда жиҳозлар тозаллиги кимёвий назоратининг юқори сезгирликка эга, танловчан ва тезкор усуллари комплексини, шунингдек жиҳозларни тозалаш жараёнини валидациялаш йўлларини яратишдан иборат.

Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифаларни бажариш зарур:

- жиҳозлар тозаллиги назоратида таҳлил қилинувчи компонентларнинг намуналарини олиш усулларини ишлаб чиқиш ва иш шароитларини топиш, намуна олиш ва намуналарни тайёрлаш жаранларининг стандартизация ва унификациясини ўтказиш;

- технологик жиҳозлар ювинди сувларида новокаинни спектрофотометрик, хроматографик усулларда аниқлашнинг сезгирлик ва хусусийлигини таъминловчи омилларни ўрганиш ва кимё–фармацевтик

ишлаб чиқаришда тозалик назорати ўтказишда новокаинни аниқлашнинг иш шароитларини танлашни асослаш;

- текширилувчи матрица компонентларининг қайд қилинувчи аналитик сигналга аҳамиятини баҳолаш ва ишлаб чиқилган усулларнинг фармацевтик таҳлил учун қабул қилинган талабларга мослигини тасдиқлаш учун метрологик тавсифларини белгилаш;

- жиҳозларни тозалаш жараёнини валидациялаш йўллари, валидация дастурини ишлаб чиқиш ва валидацион кўрсаткичларни баҳолашни олиб бориш.

Илмий янгилиги. Биринчи марта новокаин гидрохлорид дори моддасининг қолдиқ концентрациясини аниқлаш имконини берадиган УБ спектрофотометрия усули яратилди. Тозалаш жараёнлари ва аналитик усуллар валидацияси ўтказилди. Намуна олиш услублари танланди.

Тадқиқотнинг асосий масалалари ва фаразлари. Тадқиқотнинг асосий масалалари қуйидагилардан иборат:

- жиҳозлар тозалиги назоратида таҳлил қилинувчи компонентларнинг намуналарини олиш усулларини ишлаб чиқиш ва иш шароитларини топиш, намуна олиш ва намуналарни тайёрлаш жараёнларининг стандартизация ва унификациясини ўтказиш;

- технологик жиҳозлар ювинди сувларида новокаинни спектрофотометрик, хроматографик усулларда аниқлашнинг сезгирлик ва хусусийлигини таъминловчи омилларни ўрганиш ва кимё–фармацевтик ишлаб чиқаришда тозалик назорати ўтказишда новокаинни аниқлашнинг иш шароитларини танлашни асослаш;

- текширилувчи матрица компонентларининг қайд қилинувчи аналитик сигналга аҳамиятини баҳолаш ва ишлаб чиқилган усулларнинг фармацевтик таҳлил учун қабул қилинган талабларга мослигини тасдиқлаш учун метрологик тавсифларини белгилаш;

- жиҳозларни тозалаш жараёнини валидациялаш йўлларини, валидация дастурини ишлаб чиқиш ва валидацион кўрсаткичларни баҳолашни олиб бориш.

Ушбу масалалар ҳал этилгач, жиҳозлар тозалиги валидациясини ўтказишда новокаин гидрохлорид дори моддасининг қолдиқ миқдорини аниқлашда ишлаб чиқилган усуллардан фойдаланиш ишлаб чиқариладиган дори воситаларининг сифатини оширишда муҳим аҳамият касб этади, деб фараз қилинмоқда.

Тадқиқот мавзуси бўйича адабиётлар шарҳи. Тадқиқотни олиб боришда дастлаб мавзуга алоқадор меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлар ўрганиб чиқилди. Сўнгра шу йўналишда олиб борилган маҳаллий ва хорижий илмий изланувчилар томонидан олиб борилган илмий тадқиқот ишлари билан танишиб чиқилди ва тегишли илмий адабиётлар ва расмий интернет сайтларидаги маълумотлар таҳлил қилинди. Ва шулар асосда илмий тадқиқотлар олиб борилди.

Тадқиқотда қўлланилган методиканинг тавсифи. Тадқиқотда новокаин гидрохлорид дори моддасининг УБ спектрофотометрик таҳлил усули, ЮҚХ хроматографик таҳлил усули, тозалаш жараёнлари валидацияси, аналитик усуллар валидацияси, жиҳозлар тозалигини баҳолашда намуналаар танлаш усулларида фойдаланилди.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижалари назарий жиҳатдан новокаин гидрохлорид дори моддаси қолдиқ миқдорларини аниқлашда қўлланиладиган замонавий таҳлил усулини ишлаб чиқиш ва уни валидациялаш масалалари юзасидан аҳамиятлидир. Амалий жиҳатдан эса фармацевтика саноат корхоналарида жиҳозлар тозалигини мунтазам баҳолаб бориш ва шу орқали дори воситалари сифатини таъминлашга эришишда муҳим амалий қўлланма вазифасини бажаради.

Иш тузилмасининг тавсифи. Кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот давомида фойдаланилган объектлар ва қўлланилган усуллар тавсифи боби ҳамда олиб борилган изланишлар, уларнинг муҳокамаси, натижалари бобларидан иборат. Шунингдек, умумий хулосалар, адабиётлар рўйхати ва иловалар келтирилган.

I боб. Адабиётлар шархи.

1. Дори воситаларининг сифатини таъминлаш.

Дори воситалари дунёнинг барча мамлакатларида талаб қилинувчи универсал товар ҳисобланади ва унинг сифат кўрсаткичлари одам организмига таъсир самарадорлиги ва хавфсизлиги орқали белгиланади. Дори воситаларининг сифати бевосита инсон саломатлиги билан боғлиқ бўлганлиги боис унга қўйиладиган талаблар хдм юқоридир. Ҳозирги пайтда ишлаб чиқарувчилар сонининг кун сайин ортиши ўз ўрнида ишлаб чиқарилаётган дори воситалари турининг ҳам ортишига ва улар ўртасида фармацевтика бозоридаги рақобатнинг кескин кўтарилишига сабаб бўлмоқда. Шу боис дори воситаларини ишлаб чиқаришнинг сифатли тизимини яратиш муҳим масалалардан бири бўлиб қолмоқда. Халқаро фармацияда “сифат” атамасининг Америка сифат жамияти (AQS) томонидан берилган “Сифат – субстанция ва дори воситасининг белгиланган қўлланилишга яроқлилигидир” тавсифига амалий жиҳатдан мос келувчи ва сифат кўрсаткичларининг маҳсулот самарадорлиги ва хавфсизлиги билан узвий боғлиқлигини белгиловчи кенг тушунчаси ишлатилади. Ҳозирда дунё миқёсида сифатли ишлаб чиқариш тизимини жорий этиш мақсадида барча фармацевтик корхоналар GMP стандартини тадбиқ қилишмоқда. Чунки GMP стандарти дори воситасининг яратилишидан бошлаб токи унинг истеъмолчи қўлига етиб боргунга қадар босиб ўтадиган барча босқичларда сифатли ишлаш тизимини жорий этишни кўзлайди ҳамда бу орқали дори воситасининг сифатига унинг таҳлиллари ёки бошқа бир яқка ҳолатлар билан эмас, балки, жамики жараёнларда мақсадли, маълум бир аниқ тизимга асосланган ҳамда сифатли ишлаш орқали эришиш мумкинлигини таъкидлайди. Унинг асосий талабларидан бири бу ишлаб чиқариш жараёнларидаги дори воситасининг сифатига бевосита таъсир этувчи ҳар бир жараённи валидациялашдир [9].

Валидация бу - амалга оширилаётган жараёнларнинг ундан кутилаётган натижага олиб боришини тасдиқловчи ҳужжатдир. Дори воситаларининг ишлаб чиқарилишида энг муҳим босқичлардан бмиш дори тайёрланиши босқичида бевосита иштирок этувчи воситаларнинг тозалигини баҳолаш ҳамда дори воситаларининг сифатини белгиловчи аналитик таҳлил усуллариининг валидацияси GMP стандартининг аҳамиятга молик талабларидан биридир. Сабаби бу жараёнларнинг стандартлигини ва улардан кутилаётган натижа бўлмиш дори воситасини ёт моддалардан ҳоли тайёрлаш ва уларнинг сифатига аниқ белгилай олиш жуда муҳимдир [10].

“Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида”ги Қонунга кўра, дори воситалари сифати уларнинг давлат станлартига мослиги билан белгиланади. Натижада дори препарати сифати қуйидагилар билан белгиланади:

- фаол таъсир қилувчи модда (моддалар) ва унинг физик характерларининг хавфсизлик даражаси билан,
- фаол таъсир қилувчи модда (моддалар) таъсир механизми билан,
- субстанция ва дори шаклининг олиниш йўли билан,
- дори шаклини киритиш йўли билан,
- дори шаклининг функционал параметрлари билан [1].

2. Дори воситалари сифатига қўйилган халқаро талаблар.

Халқаро сифат стандартлари дунё миқёсида қабул қилинган, дунёнинг кўплаб давлатларида бирдек тан олинган стандартлар бўлиб, улар ўзида турли ишлаб чиқариш соҳаларини маълум бир тизим остида бирлаштириш ҳамда бу орқали сифатли маҳсулотлар ишлаб чиқарилишига эришишни ўз олдига мақсад қилиб қўяди. Бундай стандартларга яққол мисол қилиб ISO (International Standardization Organization) ёки GMP (Good Manufacturing Practice) халқаро стандартларини келтириб ўтиш мумкин. Бугунги кунда ISO халқаро стандартининг 9001:2008 шакли амалда бўлса, (фармацевтика соҳаси учун) GMP халқаро стандарти эса мутлоқ фармацевтика соҳаси учун жорий этилаётган тизимдир. Бу каби халқаро стандартлардан ташқари яна ишлаб чиқариш жараёнларини тизимлаштирувчи ҳар бир давлатнинг ўз давлат стандартлари, тармоқ стандартлари ёки йўриқномалари мавжуддир. Буларга қўшимча тарзда ҳар бир корхонанинг ўз ички тузилиши, қайси ишлаб чиқариш тармоғига мосланганлигига биноан корхонада амалга ошириладиган жараёнлар учун тасдиқланган стандарт операцион жараёнлар (СОП) кўринишидаги ҳужжатлар тизими юритилади. Халқаро стандартларга тўхталиб ўтадиган бўлсак, ҳозирда дунё миқёсида тан олинган стандартлар бўлмиш GMP ва ISO стандартлари ўз тузилишлари ва талабларига асосан бир бирига мос келадиган ва аксинча, ўзаро фарқланадиган жиҳатларининг борлигини қайд этиш лозим. ISO халқаро стандарти бутун дунё миқёсида ишлаб чиқаришнинг барча тармоқларига жорий этилиши лозим бўлса (енгил ёки оғир саноатнинг барча тармоқларига, электротехникадан тортиб токи микро ҳатто нанотехнологиялар билан шуғулланувчи ишлаб чиқарувчиларга, дори-дармон ёхуд озиқ-овқат саноати кабилар ва бошқа ишлаб чиқариш соҳалари) GMP стандарт тизими тўлиқлигича фармацевтика соҳаси учун хусусий йўналиш, соҳани тизимлаштириш мақсадида яратилган стандарт эканини таъкидлаш лозим [11]. ISO халқаро стандарти тушунчаси бугунги кунда кўпчиликка тушунарли ва деярли барча соҳаларда қўлланилади. ISO

стандарти асосан барча тармоқларда асосий эътиборини ҳужжатлар тизимига қаратади. Сифат сиёсатини жорий этишни тарғиб этади. Корхоналардаги сифат тизимини ҳужжатлаштириш, барча жараёнларни стандарт қолипга келтириш ҳамда ҳар бир олинб борилаётган жараёнлар маълум бир тасдиқланган хоҳ ички, хоҳ ташки ҳужжатлар асосида бажарилишини талаб этади [12]. GMP халқаро стандарти эса дори воситалари ишлаб чиқарилишида тайёр дори воситасининг сифатини баҳолаш орқали эмас балки, тўлиқ ишлаб чиқариш жараёнидаги ҳар бир босқичнинг сифатли бажарилишини таъминлаш билан юқори самарадорликка эга бўлган ҳамда, шу билан биргаликда инсон саломатлиги учун хавфсиз бўлган дори воситасини ишлаб чиқарилишига эришишни мақсад қилиб қўйган тизимдир. Бу борада унинг талабларини қўйидагича содда кўринишда санаб ўтиш мумкин:

- дори воситаларини ишлаб чиқариш учун фақатгина яхши хом-ашёларни ишлатиш;
- ишлаб чиқариш жараёнини хатоликларсиз ва стандарт жараёнлардан четланишларсиз амалга ошириш;
- ишлаб чиқариш жараёнидаги турли ифлосланишлар ва чалкашишларнинг олдини олиш;
- юқори сифат талабларига жавоб бера оладиган дори воситасини ишлаб чиқара оладиган асбоб-ускуналардан фойдаланиш [13].

Юқорида таъкидлаганимиздек ҳар бир ишлаб чиқариш корхонаси албатта маълум бир стандартлар асосида иш юритади. Бу давлат томонидан ўрнатилган талаблар ёки корхонанинг ўз ички тартиб қоидалари бўлиши мумкин. Шундай экан турли мамлакатларнинг талаблари ва ички тартиб-қоидаларининг бир-биридан фарқланиши табиий ҳолдир. Бундай ҳолат эса бир соҳа вакилларининг турли меъёрларда иш юритишига ҳамда ишлабчиқарилаётган маҳсулотлар сифатига бўлган талабнинг турли хил бўлишига сабаб бўлади. Юзага келган ҳолат эса бора-бора бир хил соҳа вакиллари учун бир хилдаги барча тан оладиган халқаро меъёрларни

ишлаб чиқиш заруриятини юзага келтиради. Натижада халқаро стандартлар ишлаб чиқилади. Бугунги кунда фармацевтика соҳаси учун меъёрларни умумлаштирувчи халқаро стандарт GMP (Good Manufacturing Practice – Яхши ишлаб чиқариш амалиёти) халқаро стандартидир. Мазкур стандартнинг ўзи нима ва у нималарни ўзида жамлайди? GMP халқаро стандарти яхши ишлаб чиқариш амалиётини тизимли равишда йўлга қўйиш мақсадидаги бир неча хил йўналишдаги меъёр ва талабларни ўзида жамлаган сифат тизимидир. Ўз навбатида стандарт қуйидагиларни таъминлайди:

1. Дори маҳсулотларини ишлаб чиқариш учун сифатли хом - ашёдан фойдаланишни;
2. Дори препаратларининг сифатига салбий таъсир этмайдиган ишлаб чиқариш тизимини ташкил этиш;
3. Дори воситасининг барча босқичларда ишончли сифат назоратидан ўтиши [14].

GMP тушунчаси эса кенг омма орасига тахминан бундан 50 йиллар муқаддам кириб келган. GMP ҳақидаги биринчи тушунчаларнинг пайдо бўлиши 1962-йилда АҚШ ҳудудида бошланиб, кейинчалик Европага тарқала бошлади. GMP халқаро стандартининг биринчи меъёрий ҳужжати, «Озик-овкатлар ва дори маҳсулотлари» (FDA- Food and Drugs Association) бошқармаси томонидан ишлаб чиқилган. Янги меъёрий ҳужжат АҚШ ҳукуматининг юридик газеталаридан бўлмиш «Федерал жамланма» да чопэтилиши унга ҳукуматнинг бошқа қонунчилик ҳужжатлари билан тенглашишмақомини берди. Яратилган меъёрий ҳужжат аввал бошда бор йўғи 2варақдан иборат эди. Агарда солиштирадиган булсак ҳозирги даврда бўҳужжатнинг 140 дан ортиқ давлатларда қабул қилинган шакллари ўртаҳисобда бир неча юзлаб саҳифалардан иборат. Халқаро мақомдаги GMPстандарти 1968-йилда «Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти»томонидан қабул қилинган. Ўтган асрнинг 70-йилларидан бошлаб GMPталаблари бутун дунё бўйлаб кенг тарқала бошлади (Совет

Иттифоқи бундан мустасно, чунки ўша даврларда Иттифоқнинг соғлиқни сақлаш вазирлиги юқоридаги талабларни жорий этишга қизиқиш билдирмайди ҳамда бу 1991- йилга қадар орқага сурилади). 1991-йилда эса Европа иттифоқи давлатларининг GMP талаблари яратилди. Бугунги кунга келиб АҚШ ва Европа давлатларидан ташқари деярли 140 га яқин дунё давлатларида фармацевтик ишлаб чиқариш корхоналарини очилиши ва юритилиши учун GMP стандартининг жорий этилиши зарурий талаблардан биридир. Яъни GMP стандарти талабларига мос келмайдиган фармацевтик маҳсулотнинг бозорга сотувга чиқиши қатъиян ман этилади [15].

Бугунги кунга келиб GMP тизимини талаблари энг биринчи яратилган (1962-йилги кичик шрифтларда 2 varaқ ҳажмда) стандартга нисбатан бир неча баробар такомиллашиб, қайта ишланиб тўлдирилди. Ҳозирги даврда талаблар бир қанча яхлит кўринишга келтирилди ва фармацевтика соҳасининг барча соҳаларини камраб олди. GMP стандарти ва унинг талабларини тушуниб олиш бир мунча мураккаб, бунга сабаб қилиб баъзи бир қуйидаги муаммоларни келтириш мумкин: бошқа кўплаб стандартларнинг яхлит тўпламлари, талаблари ва меъёрларининг жамланмалари мавжуд, GMP стандартида эса фармацевтика соҳасининг бошқа ҳужжатларига иловалар сифатида келтирилганини кўриш мумкин ҳамда уни соҳанинг ҳар бир йўналиши учун алоҳида жамланмалардан иборатлиги (GMP, GLP, GCP, GDP, GSP, GVP кабилар).

Бугунги кунга келиб 100 дан ортик давлатларда миллий сифат тизими мавжуд ва дунёнинг бир қанча жойларида GMP халқаро марказлари бор. GMP стандартининг асоси умумий қўлланмалардан иборат, ҳар бир йўналиш бўйича элементар асослар эса жуда кўплаб қўлланмалар, турли GMP марказларининг йўриқномаларида ўз аксини топган.

Шунга қарамадан бугунги кунда стандартнинг талаблари умумлаштирилиб, яхши ишлаб чиқариш амалиётини жорий этиш ишлари

жадал суръатларда кетмоқда. GMP талабига биноан дори воситаси яратилиш босқичидан бошлаб стандарт талаблари асосида бўлиши лозим. Стандарт шундай таъкидлайди: GMP талаблари асосида яратилмаган дори препаратини GMP талаби асосида ишлаб чиқариш мумкин эмас. Демак, чиқарилаётган дори воситасини GMP талабига мос келади дейиш учун унинг ҳар бир босқичда стандарт талабларига мос келишини таъминлаш даркор. Шу сабабли ҳар бир босқич учун алоҳида GMP мавжуд ва улар ўз ўрнида тегишлича номланади:

- GMP - good manufacturing practice (яхши ишлаб чиқариш амалиёти);
- GLP - good laboratory practice (яхши лаборатория амалиёти);
- GCP - good clinical practice (яхши клиника амалиёти);
- GDP - good distribution practice (яхши дистрибуция амалиёти);
- GSP - good storage practice (яхши сақлаш амалиёти);
- GVP- good vigilance practice (дори воситаларининг фармакологик назорати амалиёти).

Юқоридаги босқичлардан муваффақиятли ўтган дори воситаларини GMP талабида ишлаб чиқарилган дори воситалари қаторига киритиш мумкин [16].

Стандарт талабларини бир оддий таъриф билан ҳам тушунтириш мумкин. Бу - барча ишларни ёзилгани бўйича бажар ва барча бажарилган ишларни ёзиб бор. Таърифнинг биринчи қисмини қуйидагича тушунтириш мумкин. Бажарилаётган ишлар олдиндан тасдиқланган стандарт жараёнлар асосида олиб борилиши лозим ва улардан четланиш кузатилган ҳолатларнинг барчаси қайд этилиб бориши керак. Шунинг учун халқаро стандарт амалга ошириладиган жараёнлар бизни кутилган натижаларга олиб борадими йўқми билиш лозим бўлади. Буни олдиндан аниқлаш учун ҳар бир борадиган жараёнларни стандартлаш лозим. Уларни валидациялаш керак бўлади. Валидация ҳар бир жараённи улардан кутилаётган натижаларга олиб бориш-бормаслигини баҳоловчи омилдир.

3. Ўзбекистон Республикасида дори воситаларини ишлаб чиқариш, рўйхатдан ўтказиш ва сифатини назорат қилиш.

Ҳозирги кунда республикада 146 дан ортиқ ишлаб чиқарувчилар фармацевтика фаолияти билан шуғулланишмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президенти фармони (№1731-ПК 26.03.2012й) чиқарилган Вазирлар Маҳкамасининг “Дори воситалари ва тиббий буюмларни рўйхатдан ўтказиш ҳамда рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси бериш тартиби тўғрисидаги низомни тасдиқлаш ҳақида” ги буйруғига (№133 18.05.2012) кўра барча фармацевтик ишлаб чиқарувчилар халқаро сифат стандарти тизимини ўзларида жорий этишлари мажбурий этиб белгиланди. Ушбу Низом «Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида» ва «Тадбиркорлик фаолияти соҳасидаги рухсат бериш тартиб-таомиллари тўғрисида»ги Ўзбекистон Республикаси қонунларига мувофиқ дори воситалари ва тиббий буюмларни рўйхатдан ўтказиш ҳамда рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси бериш тартибини белгилайди. Дори воситалари ва тиббий буюмларни рўйхатдан ўтказиш ҳамда рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси бериш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси томонидан ушбу Низомга мувофиқ амалга оширилади. Дори воситалари ва тиббий буюмларни рўйхатдан ўтказиш юридик шахслар бўлган тадбиркорлик субъектларига дори воситалари ва тиббий буюмларнинг рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси берилишини назарда тутди. Рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси дори воситалари ва тиббий буюмларни қонун ҳужжатларида белгиланган тартибда тиббиёт амалиётида қўллаш учун асос ҳисобланади. Рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси 5 йил муддатга берилади. Рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномасининг амал қилиш даврида дори воситалари ва тиббий буюмларни рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларидаги маълумотлар ўзгарган тақдирда, тадбиркорлик

субъектлари томонидан Бош бошқармага тақдим этилган ариза ва ўзгаришларга тааллуқли ҳужжатлар асосида дори воситалари ва тиббий буюмларни рўйхатдан ўтказиш ҳужжатларига тегишли ўзгартириш ва қўшимчалар киритилади. Хорижий дори воситалари ва тиббий буюмларни рўйхатдан ўтказиш ҳамда улар учун рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномасини бериш ушбу Низомга мувофиқ амалга оширилади.

4. Валидация ва унинг аҳамияти

Валидация - бу бажарилаётган жараёнлар кутилаётган натижага олиб боришини кафолатловчи далилдир.

Валидация - дори воситаларининг доимий равишда меъёрий ҳужжатлар талабига мос ҳолда ишлаб чиқарилишининг кафолатидир.

GMP стандарти талабларига асосан дори воситаларини ишлаб чиқарилиши давомида бажарилаётган жараёнлар, агарда улар тайёрланаётган дори воситасининг сифатига бевосита ёки билвосита таъсир кўрсатадиган бўлса, валидацияланиши лозим. Бу GMP стандартининг асосий талабларидан биридир. Валидация корхона учун ёки истеъмолчи учун нима беради деган саволга келсак, уни қуйидагича тушунтириш мумкин. Дори воситасининг ишлаб чиқарилиши бир неча босқичлардан иборат экани маълум. Бу босқичлар дор воситасининг тайёрланишидан тортиб токи унинг тайёр маҳсулот сифатида истеъмолчи кўлига етиб келгунга қадар бўлган кетма-кетликдаги босқичлардир. Ҳар бир босқич шундай ишлар кетма- кетлиги билан бажариладики, токи дори воситасининг сифати кафолатлансин. Лекин шу нуқтада бизда бир савол пайдо бўлади, биз амалга ошираётган жараёнлар амалда ростдан ҳам биз кутган натижани бера оладими? Ишлаб чиқариш жараёнлари олдимизга қўйилган мақсад бўлмиш сифатли ва хавфсиз дори воситасини ишлаб чиқаришимизни кафолатлай оладими? Бу каби саволларни бартараф этиш учун эса валидациялаш жараёнлари, яъни қилинаётган ишларнинг биз кутган натижага олиб боришини кафолатловчи ишлар ўтказилади. Жараёнларни валидациялаш билан биз корхона олдида турган бир қанча саволларга жавоб оламиз. Валидация терминини янада кенгроқ тушунишимиз учун бир жараён мисолида ёрқинроқ таҳлил қиламиз. Дори воситасининг тайёрланиши жараёни (инъекцион дори воситаларимисолида), яъни технологик жараён оддий бир компонентли дори воситаларининг тайёрланиши. Бу жараён дори моддасининг

эритувчида эритилишидан тортиб унинг тайёр дори воситасига айлангунга кадар бўлган босқичларни ўзичига олади. Бу босқичлар қай даражада стабиллик билан бажарилиши эса ишлаб чиқарилаётган маҳсулотнинг сифати шунчалик юқори ва барқарор бўлишини таъминлайди. Бу жараён ўз ўрнида технологик жараённи валидациялаш демакдир. Бу орқали биз ишлаб чиқариш давомида қайси босқичларда ўзгаришлар борлигини аниқлашимиз мумкин бўлади. Бир нечта серия маҳсулотнинг ишлаб чиқарилишини барча технологик босқичларда кузатишимиз ва натижаларни таҳлил қилишимиз, керакли қўшимча таҳлилларни ўтказишимиз ва олинган натижаларни умумлаштиришимиз орқали биз дори воситасининг ишлаб чиқарилиш жараёнидаги технологик босқичларнинг қай бирида ҳолат турғун ва қай бирида турғун эмаслигини аниқлашимиз мумкин. Агарда мана шу барча босқичларда жараёнлар турғун эканлиги кузатилса демак, текширилган дори воситасининг ишлаб чиқарилиш жараёни яъни технологик босқичлар сифатли дори восита ишлаб чиқариш имконини бера олиши кафолатланади. Демак биз валидациялаш орқали бажараётган ишларимиз тўғрилигини ва у бизга керакли натижани бера олишини исботлашимиз мумкин бўлади. Шундагина ишлаб чиқаришда стандарт ва доимий тизим йўлга қўйишимиз вабу орқали сифатли дори воситаларини ишлаб чиқаришга эришишимиз мумкин [17, 18, 19].

5. Валидациянинг турлари

Валидация жараёнлари бир неча хил бўлиши мумкин. Яъни турлижараёнлар валидацияларининг ўтказилиши ва уларнинг ўзаро фарқларимавжуддир. Таҳлил жараёнларининг валидациялари, ишлаб чиқаришжараёнидагибосқичларнинг валидациясини, дори воситаларинингсакланиши уларнинг архивлардаги сакланиши ёки ишлаб чиқаришзоналарининг тозаланиши каби жараёнлар валидациясидир. GMPСтандартининг валидациялашга қўйган асосий талаби, юқорида таъкидланганидек ҳар бир иш сўнггида ундан кутилаётган натижага эришилиши лозим. Валидацияланадиган жараёнлар турлари ишлаб чиқарувчи корхонанинг қандай дори воситаларини ишлаб чиқарилишга мўлжалланганига ҳам боғлиқ. Бизнинг мисолда инъекцион дори воситаларини ишлаб чиқаришга мўлжалланган корхона шароитидаги валидацияларнинг турларини санаб ўтамыз.

1. Дори воситасининг таҳлилига оид валидация жараёнлари
 - 1.1. Таҳлил усулларининг валидацияси
 - 1.2. Таҳлил ускуналарининг квалификацияси
2. Ишлаб чиқариш жараёнига бевосита оид валидациялар
 - 2.1. Дори воситасининг ишлаб чиқарилиш босқичлари (технологик жараёнлар) валидацияси
 - 2.2. Дори воситасининг стерилизацияланиш жараёнини валидацияси
 - 2.3. Сув тайёрлаш жараёни валидацияси
3. Ишлаб чиқариш жараёнига билвосита тегишли бўлган жараёнлар валидацияси
 - 3.1. Тоза зоналар аттестацияси
 - 3.2. Дори воситаларини тайёрлаш давомида бевосита иштирок этадиган хоналар ва жиҳозларни тозалаш жараёнларининг валидацияси

Юқорида санаб ўтилган жараёнлар валидацияларининг ҳар бирининг ўтказилиши турли дори воситалари учун ўзаро фарқланиши мумкин. Бу дори воситасининг таркибий қисмига, унинг неча компонентли бўлишига ва асосий ва ёрдамчи моддаларнинг хусусиятларига боғлиқ бўлади. Ҳар бир жараённинг валидациядан ўтиши бизга ишлаб чиқарилаётган дори воситасининг юқори сифатли бўлишини таъминлашга ёрдам беради [22].

6. Валидациялаш жараёнларига қўйилган талаблар

Демак, валидациялаш жараёнлари стандарт талабига мувофиқ муҳим омиллардан бири экан. Унга қўйилган талаблар қандай? Валидация жараёнлари қандай шароитларда ўтказилади? Уни ўтказишда қанақа талаблар мавжуд ва улар нималардан иборат?

Авваламбор шуни таъкидлаш керакки, ҳар бир жараён валидацияси учун умумий ва хусусий талаблар мавжуд. Умумий талаблардан бир нечтасини санаб ўтамыз:

- ✓ Биринчидан ҳар қандай валидация ўз мақсадини оқлаши лозим;
- ✓ Валидацияланадиган жараён стандарт жараён бўлиши, яъни мазкур жараён учун тасдиқланган йўриқнома бўлиши керак;
- ✓ Валидация жараёнлари олдиндан тасдиқланган валидация протоколлари асосида олиб борилиши керак;
- ✓ Олинган натижалар ҳисобот кўринишида тасдиқланиши лозим.

Бундан ташқари, ҳар бир валидация жараёнларининг ўзига хосталаблари мавжудки, улар валидацияланаётган жараёнга боғлиқ. Аниқроғи қайси валидация ўтказилаётганига қараб унинг ўрганилиши лозим бўлган кўрсаткичлари фарқланади, масалан аналитик усуллар валидациясида таҳлил усулининг аниқлилиги, чизиқлилиги, такрорланувчанлиги, ишончлилиги, хусусийлиги каби кўрсаткичлар ўрганилса, айти шу турдаги валидация жудакичмик миқдорлар учун ўрганилган юқоридаги кўрсаткичларга аниқлаш чегараси ва усулнинг миқдорий таҳлил қилиш чегараси каби кўрсаткичлар ҳам қўшиб ўрганилади. Қолган турдаги валидацияларда ҳам (тозалаш жараёнлари, стериллаш босқичи, инъекцион сув тайёрлаш жараёни ва бошқалар) ўзаро ва шу билан бирга бир турдаги валидация жараёнларида ҳам фарқланишлар кузатилиши мумкин. Бу фарқланишларга сабаб бўлишимумкин бўлган яна бир омил бу ишлаб чиқариш корхонасининг қайсишаклдаги дори турларини ишлаб чиқаришга мўлжалланганлигидир.

Шунинг билан бирга ҳар бир валидация учун унинг қониқарлилигини белгиловчи талаблар қўйилган. Масалан, тозалаш жараёнлари валидацияси учун ҳар бир дори воситасининг МАСО миқдорлари аниқланиши ва жараён валидацияланган деб ҳисобланиши учун олинган намуналарда аниқланаётган моддаларнинг миқдорлари уларнинг МАСО миқдорларидан ошиб кетмаслиги лозим.

Инъекцион сув тайёрлаш жараёнларида эса маълум бир танланган ораликда бир нечта олдиндан белгиланган (валидация протоколида келтирилган) нуқталардан доимий таҳлиллар ўтказилиб турилади. Олинган натижалар таҳлил қилинганда сув тайёрлаш жараёни турғун эканлигини кузатиш лозим. Унинг кўрсаткичлари белгиланган миқдордан ортиб кетмаганлиги ва натижаларда турли сакраш (кескин фарқланиш) ҳолатлари бўлмаслиги даркор. Бу мазкур сув тайёрлаш жараёнини стабил ишлаётганини кўрсатади [22].

Аналитик усулни валидацияланган деб ҳисоблаш учун эса таҳлил усули бир қанча (юқорида санаб ўтилди) кўрсаткичлардан қониқарли ўтиши лозим. Бу кўрсаткичларнинг ҳар бирини баҳолаш мезони мавжуддир (диссертациянинг тажриба қисмларида батафсил келтирилган).

Демак, юқорида жараёнларни валидациялаш учун қўйилган талаблар келтирилди. Бундан ташқари яна бир кўрсаткич мавжуд. Бу қайта валидациялаш жараёнидир. Қайта валидациялаш ҳам ҳар бир жараён хусусиятидан келиб чиққан ҳолда турли сабаблар ва ҳар хил вақтлар оралиғида бўлиши мумкин. Масалан:

- ✓ Ҳар бир жараёндаги қўлланиладиган ускуналарнинг алмашиниши ёки уларнинг бузилиши (янги ишлаб чиқариш ускуналарининг қўшилиши, таҳлил ускуналарининг ўзгариши, сув тайёрлаш босқичларида фильтрларнинг алмашиниши кабилардир);
- ✓ Ходимларнинг ўзгариши (маълум бир таҳлиллар учун маъсул бўлган ходим бўшаши ёки лавозимининг ўзгариши туфайли унинг ўрнига янги ходим келиши);

- ✓ Жараёнларга таъсир этувчи омилларнинг кескин ўзгариши кузатилганда;
- ✓ Номанлум сабабларга кўра таҳлил натижаларида кескин хатоликлар ёки фарқланишлар учраганда (сабабни аниқлаш мақсадида).

7. Аналитик усуллар валидацияси

Аналитик усуллар валидацияси - бу таҳлил усуллари натижасида олинган хулосалар аниқ натижалар эканини ва уларнинг ишончлилигини турли тажриба ва таҳлиллар орқали тасдиқловчи ҳужжатдир. Аналитик усуллар валидацияси турли ностандарт (корхонанинг лабораториясида ишлаб чиқарилган, янги яратилган) усуллар валидацияланиши лозим. Бу кейинчалик усулларни стандарт услублар сифатида қўллаш имконини беради. Валидацияланган усулларгина бизга бажарилаётган таҳлил усулларининг ишончли натижаларга олиб боришини кафолатлайди. Фармацевтик корхоналарда дори воситаси ёки дори моддаларининг сифатини баҳолаш учун қўлланиладиган таҳлил усуллари валидацияланиши лозим. Фақатгина бирор бир фармакопеяга киритилган аналитик усулларгина валидацияланиши талаб этилмайди. Аналитик усуллар валидациясини ўтказишда ICH (International Centre of Harmonization) талабларига риоя қилиш лозим. Таҳлил усулларини валидациялашдан олдин таҳлил жараёнларида ишлатиладиган лаборатор ускуналарни квалификациядан ўтганлигинитекшириш лозим. Бундан ташқари валидацияланаётган таҳлил усулининг нима мақсадда қўлланилишини ҳам эътиборга олиш лозим. Улар бир неча мақсадда:

- а) дори воситасининг миқдорини аниқлаш мақсадида;
- б) дори воситасининг чинлигини аниқлаш учун;
- в) дори воситасининг тозаллигини баҳолаш учун;
- д) дори воситасидаги ёт моддалар миқдорини аниқлаш каби мақсадларда амалга оширилиши мумкин.

Таҳлил усуллари бир неча кўрсаткичлар бўйича валидацияланади. Булар ICH талабларига асосан қуйидагиларни ўзичига олади.

- ❖ Усулнинг хусусийлиги;
- ❖ Усулнинг аниқлиги;
- ❖ Усулнинг чизиқлилиги;

- ❖ Усулнинг такрорланувчанлиги;
- ❖ Усулнинг ишончилиги;
- ❖ Усулнинг қўлланилиш соҳаси;
- ❖ Усулнинг аниқлай олиш чегараси;
- ❖ Усулнинг миқдорий таҳлил қила олиш чегараси кабилардир [].

Усулнинг хусусийлигини - ўрганиш орқали мазкур усулнинг худди шу шароитларда жараёнда иштирок этаётган бошқа бир модданинг асосий аниқланаётган дори моддасининг миқдорига таъсир этмаслиги баҳоланади. Масалан хроматография таҳлилларида айти аниқланаётган модданинг ушланиш вақтида бошқа дори моддалари бўлмаслиги керак, акс ҳолда улар асосий дори моддасининг миқдорини аниқлашда хатолик бўлишига сабаб бўлади ва бизга керакли модданинг аниқ миқдорини аниқлаш имконини бермайди.

Усулнинг аниқлилигини - баҳолаш орқали таҳлил усулининг мазкур дори препаратининг нафақат айти бир концентрацияда балки бошқа миқдорларида ҳам аниқ натижа олиш имкони тасдиқланади. Бунинг учун маълум миқдорли эритмаларга аниқланиши лозим бўлган моддалардан аниқ миқдорларда қўшиш орқали усулнинг шу миқдорларни қай даражада аниқлай олиши баҳоланади. Бу билан дори воситаларининг тайёрланиш пайтида аниқ концентрацияни белгилаш давомида усулнинг аниқлигини таъминлайди.

Усулнинг чизиқлилигини - ўрганиш натижасида таҳлил усулларининг хатолик даражаси баҳоланади. Бунинг учун текширилаётган дори моддасининг бир неча хил концентрациядаги эритмалари тайёрланади вауларнинг аниқ миқдорларининг таҳлил натижасида аниқланган миқдорларгабўлган нисбий хатолиги ўлчанади. Бу билан усулнинг нисбий хатолиги аниқланади. Усул қониқарли деб тан олиниси учун нисбий хатолик коэффиценти 0,99 - 1,01 оралиғида бўлмоғи керак.

Усулнинг такрорланувчанлиги -бу кўрсаткич таҳлил усулининг маълум бир шароитда турғунлигини белгилайди. Яъни усул бир неча

марта такрорланганда ўзаро кескин фарққилмайдиган натижаларни бериши лозим.

Усулнинг ишончлилиги - бу аналитик усуллар валидациясининг муҳим кўрсаткичларидан бири ҳисобланади. Таҳлил усулининг ишончлилигини ўрганиш орқали биз шунга иқроп бўламизки, дори моддасининг миқдорини ёки бирор бошқа сифат кўрсаткичини аниқдаш учун танланган баъзи бир кичик омилларнинг ўзгаришига нисбатан турғундир. Булар аналитик усулларнинг характеристикасига қараб турли омиллар бўлиши мумкин. Масалан титриметрик усулларда индикаторнинг миқдори, титрантнинг концентрацияси, ҳарорат ўзгаришининг таъсири, спектрофотометрик усулларда эса эритувчи таркибининг нисбати, тўлқин узунлигининг ўзгариши эритма рН муҳитининг фарқданиши кабилар бўлиши мумкин.

Усулнинг қўлланилиш соҳасини - аниқлаш орқали мазкур усулнинг аниқланаётган дори моддасининг қандай концентрацияларини аниқдаш учун қўллаш мумкин эканлигини белгилаб олиш мумкин бўлади. Бунда текширилувчи дори моддасининг ўрганилаётган миқдорига нисбатан паст ва юқори бўлган бир неча хил концентрациялари тайёрланиб таҳлил қилинади ва тайёрлангандаги аниқ миқдорларга нисбатан қанчалик тўғри натижа бераётганини ўрганилади.

Усулнинг аниқлаш чегарасини аниқлаш - бу миқдорий таҳлил усуллари ва ёт моддалар миқдорини таҳлилқилиш учун мўлжалланган аналитик усулларга аниқланилади. Унга кўра усулнинг аниқланаётган моддани сеза оладиган энг кичик даражаси белгиланади ва шу усулнинг аниқланиш чегараси бўлади.

Усулнинг миқдорий таҳлил қилиш чегараси -бу кўрсаткич усул - текширилаётган моддани сезиб уни миқдорини аниқлай оладиган энг кичик концентрациясидир [22, 23, 25].

Юқоридаги кўрсаткичлар барчаси қониқарли равишда тасдиқланса аналитик усул тўлиқ валидацияланган бўлади. Корхоналарда аналитик

валидацияларни ўтказиш учун авваламбор корхонанинг аналитик усулларни ўтказиш тартиби бўйича тасдиқланган стандарт жараёни бўлиши лозим. Кейинги навбатда ҳар бир ўтказиладиган валидация жараёнлари учун валидация протоколлари тузилади. Валидация протоколларида унинг ўтказилиши тартиби, қайси таҳлиллар қачон ва ким томонидан ўтказилиши, таҳлил натижалари қайд этиладиган журналлар ва қайдномалар, ҳар бир жараён учун жавобгар ходимлар белгилаб берилади. Унда олинган натижалар кимтомонидан жамланишидан тортиб ким томонидан тасдиқлашигача барча жараёнлар учун жавобгар ходимлар ва бўлимлар аниқлабқўйилади. Кейин тасдиқланган протокол асосида белгиланган жараёнлар олиб борилади ва натижалар расмийлаштирилади. Олинган натижалар таҳлил қилиниб валидация мезонларига тўғри келиш ёки келмаслиги аниқланилади, ҳамда хулосалар асосида ҳисобот расмийлаштирилиб корхона маъсул ходими ёки маъсул бўлим томонидан тасдиқланади. Агар мазкур усулнинг асосий шароитлари узгарса (ишлатиладиган асбоб ускуналар, усулнинг асосий кўрсаткичлари кабилар) қайтадан валидацияланиши лозимдир.

8. Фармацевтик ишлаб чиқариш корхоналарида жиҳозлар тозалиги ва унинг валидацияси.

Дори воситалари стандартлар асосида ишлаб чиқарилади. Мазкур стандартларда дори воситаларини ишлаб чиқиш, ишлаб чиқариш ва сифатининг назоратига жуда катта талаблар қўйилган.

Бугунги кунда фармацевтик маҳсулотлар ишлаб чиқаришни аналитик усулларсиз тассавур қилиб бўлмайди. Аналитик усуллардан дори воситасини ишлаб чиқаришнинг барча босқичларида, жумладан технологияси, фойдаланилаётган хом ашё, оралик ва тайёр маҳсулот сифатини баҳолашда, ва нихоят қўлланилган жиҳозларнинг тозалигини аниқлашда фойдаланилади. Дастлабки, оралик ва тайёр маҳсулотларни контаминациядан сақлаш мақсадида жиҳозларни тозалаш жараёни олиб борилади, ушбу жараён дори воситаларини ишлаб чиқаришда энг муҳим босқичлардан бири бўлиб ҳисобланади. Сабаби битта жиҳозда битта эмас балки бир неча маҳсулотлар ишлаб чиқарилмоқда [28].

Тозалаш жараёнини олиб бориш учун аввало ифлос турини аниқлаш лозим. Ифлосланиш (контаминация) ҳавода, жиҳозда ёки материалда бўлиши мумкин ва у қолдиқларнинг маълум юзадаги миқдори (концентрация, ҳажм, сони) билан белгиланади. Амалиётда тозалик деб ҳаводаги, жиҳозлар юзасидаги ёки материаллардаги ифлосланишнинг энг миқдорига (қолдиқнинг меъёридаги концентрациясидан ҳам паст – яроқлилик меъёри) айтилади.

Ифлосланиш (контаминация) табиатига қараб физикавий (механик заррачалар), кимёвий (молекуляр) ва биологик (микроорганизмлар ва б.), тарқалишига қараб текис ва нотекис каби турларига бўлинади [33].

Физикавий ва кимёвий ифлосланишларни йўқотиш учун ювиш усулларида, микроорганизмлар инактивацияси учун эса стериллаш ва дезинфекциялаш усулларида фойдаланилади.

Тозалаш жараёнини олиб боришдан аввал жиҳозлар, маҳсулотлар ва хавони нима, қандай ва қай ҳолатда ифлосланганлигини аниқлаш керак бўлади ва шундан кейин самарали тозалаш усулини таклиф этиш мумкин.

Контаминация турлари:

- Таъсир этувчи моддалар;
- Парчаланиш маҳсулотлар;
- Ёрдамчи материаллар;
- Заррачалар;
- техник воситалар;
- ювиш учун мўлжалланган воситалар;
- дезинфекцияловчи воситалар;
- микроорганизмлар ва пирогенлар.

Тозалаш жараёнига қўйилган асосий талаблар аниқлаштирилган:

- жиҳоз ва асбоблар тозаланган, техник хизмат ва санитар ишлов беришдан ўтган бўлиши;
- тозалаш ва техник хизмат кўрсатиш бўйича ёзма усуллар (тозалашга жавобгар шахс, тозалаш бўйича техник хизмат кўрсатиш режаси, тозалаш жараёнида қўлланиладиган усул, жиҳоз ва материалларнинг батафсил баёни, олдинги сериядан қолган қолдиқларни тозалаш, тозаланган жиҳозларни ифлосланишдан сақлаш, фойдаланишдан аввал тозаланиш текшириш) бўлиши;
- қайд этилган талабларни бажарилиши бўйича баённомалар расмийлаштирилган ва валидациядан ўтган бўлиши керак.

Тозалаш жараёнининг асосий ҳужжати бу валидация режаси ва стандарт операцион жараёнлардир. Мазкур ҳужжатларда тозалаш жараёнини қачон, қаерда, қандай қилиб ва ким томонидан ўтказилиши қаттиқ белгилаб берилади.

Тозалаш жараёнини 3 хил усулда олиб бориш мумкин: кўлда, яримавтоматлаштирилган ва автоматлаштирилган (жойида). Тозалаш жараёнида тозалаш мумкин бўлмаган ва энг қийин бўлган жойларга аҳамият бериш керак. Тозалаш жараёни қуйидаги ҳолатларда олиб борилади: битта жиҳозда бир нечта дори воситаларини ишлаб чиқариш, битта дори воситасини лекин турли дозаларда ва маълум вақт оралиғида битта сериядаги маҳсулотни чиқариш [34-38].

Дори воситалари ишлаб чиқарилишига қўйилган асосий GMP талабларидан бири уларнинг кесишувли ифлосланишини олдини олишдир. Дори воситалари бошқа препаратлар ёки фаол фармацевтик субстанциялар, ювиш ёки дезинфекциялаш воситалари, микроорганизмлар, чанг заррачалари, сурков материаллари, ёрдамчи моддалар, оралик маҳсулотлар ва б. билан ифлосланиши мумкин. Шу билан бирга ишлаб чиқаришда кўп ҳолларда турли препаратларни ишлаб чиқаришда битта асбоб ускунадан фойдаланилади. Шунинг учун ҳар бир кейинги препаратни олдинги препарат ёки шу номдаги олдинги серия препарат билан ифлосланишини олдини олиш мақсадида жиҳозларнинг тозалаш жараёнини самарали ўтказиш ва унинг тозалик даражасини доимий баҳолаш жуда муҳим ҳисобланади.

Назарий жиҳатдан олганда ҳар қандай маҳсулот ишлаб чиқарилгандан кейин жиҳознинг ҳар бир қисмини тозалаш учун битта жараён ишлатилиши керак. Бироқ амалиётда бир қанча тозалаш жараёнларини ўтказиш талаб қилиниши мумкин, бу таъсир қилувчи ва ёрдамчи моддаларнинг кимёвий фаоллиги билан боғлиқ. Агар бир нечта тозалаш жараёнларини ўтказиш талаб этилса, унда бир нечта стандарт операцион жараёнлар ишлаб чиқиш ва ҳар бир маҳсулот учун уларнинг бажарилишини назорат қилиш керак.

Бир номдаги дори воситасини ишлаб чиқаришда серияда серияга ўтишда ҳар бир сериядан кейин қоидага кўра тозалаш мажбурий эмас. Шунингдек,

бундай ҳаракатларни асослаш ва ишлатилган усулларни кўрсатган ҳолда тозалашлар орасидаги вақт оралиқларини белгилаш керак.

Бошқа номдаги дори воситасини ишлаб чиқаришга ўтишда жиҳозни тозалаш мажбурий, қўлланиладиган жараёнлар валидацияланган бўлиши керак.

Жиҳозларни тозалаш жараённинг валидацияси жиҳознинг ҳар бир бирлиги учун ўтказилади. Қоидага кўра, валидация фақатгина жиҳознинг маҳсулот билан бевосита контактда бўладиган юзаларини тозалаш жараёни учун ўтказилиши керак. Валидация кетма кет учта ижобий натижа олинганда қониқарли ҳисобланади.

Ўхшаш препаратларни уларнинг физик тавсифларини, таркибини, дозаларини (масалан, бир фармакотерапевтик гуруҳга мансуб препаратлар ёки бир номдаги турли дозадаги препаратлар) ёки жараёнларни ҳисобга олган ҳолда гуруҳлаш ва ҳар бир гуруҳнинг биттадан вакили учун валидация ўтказиш мумкин. Бундай “гуруҳлаш” (Bracketing) деб номланувчи амалиёт ўхшаш препарат ва жараёнларнинг ҳар бири учун алоҳида валидация ўтказмаслик имконини беради. Кейин барча аҳамиятли критерийлар, жумладан, фаол модданинг максимал дозаси, олдини маҳсулот қолдиқларининг рухсат этилган минимал миқдори ва б. ҳисобга олинган энг ёмон ҳолат (наихудший случай) шароитларида битта валидацион текшириш ўтказиш мумкин.

Жиҳозлар, маҳсулот таркиби, технологик жараёнлар, тозалаш жараёнлари ўзгартирилганда ва, шунингдек, белгиланган вақт оралиқларидан кейин мунтазам равишда ревалидация ўтказиш талаб этилади.

Жиҳозларни тозалаш стандарт операцион жараёнларда белгиланган вақт мобайнидаги ишлаб чиқариш цикли тугаганидан сўнг ўтказилиши

керак. Стандарт операцион жараёнларда қуйидагилар кўрсатилган бўлиши керак:

- тозалаш усули ҳар битта критик қадам кўрсатилган ҳолда;
- юқори диққат талаб қилувчи жиҳоз қисмлари рўйхати;
- жиҳозларнинг йиғиладиган қисмлари рўйхати ва самарали тозалаш учун зарур бўлган йиғиш жараёни тавсифи;
- ишлатилган ювиш воситалари ва/ёки эритувчилвр рўйхати ва уларнинг концентрациялари;
- жиҳозларни тозалашда ишлатиладиган инвентарлар рўйхати;
- жиҳоз тозалигини визуал текширишни ўтказиш;
- жиҳоз ҳолатини белгилаш учун ишлатиладиган ёрликлаш.

Стандарт операцион жараёнларга илова сифатида жиҳозни тозалаш олиб бориш ҳақидаги қайдлар киритиладиган, тўлдириладиган шакл намунаси илова қилиниши мумкин. Стандарт операцион жараёнлар иш жойида туриши керак.

Жиҳозлар тозалиги валидацияси ўз ичига қуйидаги босқичларни олади:

- жиҳозларни тозалаш жараёнини ўтказиш;
- жиҳозлар тозалигини кўзга кўринадиган ифлосланишлар бор йўқлигига кўра визуал текшириш;
- намуналар олиш;
- намуналарни сифат назорати бўлимнинг кимё ва микробиология лабораторияларига юбориш;
- валидация протоколини тўлдириш;
- маҳсулотнинг яна икки серияси таҳлили;

- олинган натижалар таҳлили ва уларни яроқлилик критерийлари билан солиштириш;

- валидация ҳисоботини тузиш.

Валидация ўтказишдан олдин тўлдириладиган шакл – жиҳозларни тозалаш валидацияси протоколини ишлаб чиқиш зарур, у қуйидаги маълумотларни ўз ичига олиши керак:

- валидация жараёни мақсади;

- валидация ўтказиш ва унинг натижаларини баҳолаш ваколати ҳамда жавобгарлиги;

- ишлаб чиқариш тугаганидан сўнг валидация ўтказиладиган маҳсулот номи;

- барча фойдаланилган жиҳозлар, жумладан ёрдамчи ускуналар тавсифи, нисбатан қийин тозаланадиган жойларини кўрсатган ҳолда (“критик зоналар” деб номланадиган);

- технологик жараён тугаши ва тозалаш жараёни бошланиши орасидаги ўтган вақт;

- жиҳозни тозалаш жараёни тавсифи ёки тегишли СОП га ссылка;

- кетма кет ўтказилган тозалаш цикллари сони;

- рутинли назоратга қўйилган ҳар қандай талаблар;

- қўлланилган намуна олиш методикалари ва уларга ссилки ;

- фойдаланилган аналитик усуллар (миқдорни аниқлаш чегараларини кўрсатган ҳолда), ёки тегишли усулларга ссилки ёки СОП;

- мувофиқлик кўрсаткичлари, уларни ўрнатиш тавсифлари билан бирга;

- “гурухлаш” концепцияси қўлланилган ҳолларда бошқа маҳсулотлар, жараёнлар ва/ёки жиҳозлар рўйхати;
- валидация ва кейинги мониторингни ўтказишга қўйилган талаблар;
- ўқитиш [46].

Тозалаш жараёни валидациясини ўтказиш вақтида валидация ўтказиш гуруҳи аъзолари протоколга зарур маълумотлар ва олинган натижаларни киритиб борадилар.

Тозалаш жараёнини текшириш учун намуналар олишнинг 4 хил усули мавжуд: тампон билан артиш, юзани ювиш (чайиш), эритувчи билан чайиш ва плацебо усулида олиш.

1-жадвал

Намуналарни тампон билан артиш усулда олиш

Афзаллиги	Камчилиги
Намунани эритади ва тўлиқ йўқотади	Намунани олиш вақтида тампон толалари қўшилиб қолиши мумкин
Катта юзалар учун ҳам қўлланилиши мумкин	Тампон материалнинг тури эритиш коэффиценти ва хусусийлигини камайтириши мумкин
Аниқ юза учун, иқтисодий жиҳатдан қулай ва оддий	Намуна олиш техник сабабларга боғлиқ
Моддаларнинг қолдиғи, детергенлар ва микробиологик қолдиқларни аниқлаш мумкин	Катта жиҳозлардан ва уларнинг олиш қийин бўлган жойларидан намунани олиш қийинлиги

Намуналарни юзани ювиш (чайиш) усулда олиш

Афзаллиги	Камчилиги
Намунани катта юзалардан олиш имконини беради	Аналитик таҳлил усулининг сезгирлигини камайтиради
Намуналарни олиш оддий ва қулай	Баъзида намуна хажми намунани қайси усулда олиш кераклигига таъсир этади, яъни намуна таркибидаги аниқланаётган контаминантнинг миқдори уни аниқланиш чеграсидан ҳам кичик бўлади, ва бунда намунани қуйилтириш керак ёки бошқа сезгир усул танлаш лозим
Зарар етказмасдан намуна олнади	Намуналарни олиш юзасини аниқлаш керак, чунки улар ҳисоблаш натижаларига ва мезонларга таъсир этади
Моддаларнинг қолдиғи, детергенлар ва микробиологик қолдиқларни аниқлаш мумкин	Намуналарни олиш методологиясини ишлаб чиқиш керак, сабаби улар натижаларга таъсир этади
Намуна олиш техник сабабларга унчалик боғлиқ эмас	Қолдиқлар жиҳознинг барча жойларида текис тарқалмаган бўлиши мумкин
Намуналарни хоҳлаган жойдан	Қолдиқ қолган жойни аниқлаш

олиш имкони бор	имкони йўқ
Намунани эритади ва тўлик йўқотади On line мониторингга улаб ишласа бўлади	Барча контаминантлар сувда яхши эрийди деб тахмин қилинади

3-жадвал

Намуналарни эритувчи билан чайиш усулда олиш

Афзаллиги	Камчилиги
Субстанцияларни ишлаб чиқаришда қўлланилади	Атроф-мухит ва ходимларни эҳтиёт қилиш учун қўшимча чоратадбирлар кўриш керак
Намуналарни олиш техникасига боғлиқ эмас	Намунани бир неча мартаба олишга тўғри келиши мумкин
Катта миқдорда қолдиқларни ажратиб олишга имкон беради	тозалашга тўсқинлик қилиши мумкин – эритувчини йўқотиш
Намунани катта юзалардан ва олиниши қийин бўлган жойлардан олиш имконини беради	Намуна олиш юзасини аниқлашнинг қийинлиги

4-жадвал

Намуналарни плацебо усулда олиш

Афзаллиги	Камчилиги
Плацебо худди маҳсулотсингари юзалар билан контактда бўлади	Ифлосланиш борлигини аниқлаш мушkil
Намуналарни олиш техникасига боғлиқ эмас	Усулнинг хусусийлигини камайтиради ва аниқлашга тўсқинлик қилиши мумкин
Намунани олиниши қийин бўлган жойлардан олиш имконини беради	Нисбатан узоқ вақт талаб этади ва қиммат, чунки плацебодан ҳам тозалаш учун вақт кетади
	Плацебони танлаш мушkilлиги – плацебонинг таркиби маҳсулот таркибига яқин бўлиши керак
	Плацебо таркибида қолдиқлар текис тарқалмаган бўлиши мумкин Маҳсулот билан контактда бўлган юзадаги қолдиқни билвосита аниқлаш

Тозалаш жараёнида қўлланиладиган аналитик усулларга хусусийлиги ва сезгирлиги (аниқлаш – LOD ва миқдорини аниқлаш – LOQ чегаралари), шунингдек уларни ишлатишдан аввал валидацияланганлиги (аттестациядан) каби талаблар қўйилган.

Аналитик усулнинг сезгирлиги қолдиқ учун мақбуллик (приемлемость) мезонидан паст бўлиши керак.

Кейинги аналитик омил - бу айнан ушбу усул учун ажратиб олиш ёки фаоллик коэффициенти – коэффициент эффективности - R (тампон билан олиш усули). Мазкур коэффициент куйидагича хисобланади.

$$\text{ажратиб олиш коэффициенти, \%} = \frac{\text{топилган миқдор} * 100}{\text{юзадаги қолдиқ миқдори}}$$

Фаоллик коэффициентининг мезонлари ЖССТ нинг қўлланмасида келтирилган.

5-жадвал

Моддани аниқлаш фоизи	R коэффициенти	Баҳо
>80	>0,8	Яхши
>50	>0,5	Қониқарли
>50	>0,5	Мавҳум

Коэффициент $R > 0,7$ бўлганда мақбул ҳисобланади.

9. Жихозлар тозалигини аниқлашда қўлланиладиган аналитик усуллар

Жихозлар тозалигини аниқлашда қўлланиладиган аналитик усуллар хусусий ва хусусий бўлмаган турларга бўлинади (6-жадвал).

6-жадвал

Хусусий ва хусусий бўлмаган таҳлил усуллари

Хусусий	хусусий бўлмаган
Яқин соҳадаги ИК - спектрофотометрия NIR	Умумий органик углеродни аниқлаш (total organic carbon ,ТОС)
Ўрта соҳадаги ИК – спектрофотометрияMIR	рН ни аниқлаш
УБ-спектрофотометрия	титрлаш
Атом адсорбцион спектрофотометрия ААС	Электр ўтказувчанликни аниқлаш
Хроматография усуллари ЮҚХ, ЮССХ, ГХ	Оғирлик (гравиметрия) усули
Миқдорни фермент- иммуносорбцион аниқлашELISA	
Каппиляр электрофорез усули	

Хусусий бўлмаган усуллар жихозларда қолган қолдиқларни аниқлашда ва валидация жараёни ўтказилгандан сўнг қўлланилади. Хусусий усуллар эса битта компонентга сезгир бўлиб, бошқа моддаларни аниқлашга имкон бермайди. Масалан, реакторлардаги таъсир этувчи

модда, буфер эритмалар, детергентлар, эритувчилар ва б. Мазкур усуллар таъсир этувчи моддаларни назорат қилишда, хусусий бўлмаган усуллар эса – субстанциялар, тайёр дори воситаларини олишнинг дастлабки жараёнлари ва мониторингида ишлатилади.

Одатда, хусусий бўлмаган усуллар комбинирланган ҳолда ишлатилади, жумладан рН, электр ўтказувчанлик ва умумий органик углероднинг (ТОС) миқдорини аниқлаш усулларининг комбинацияси. Бунда рН ни аниқлаш – кислотали ва ишқорий қолдиқларини (инъекцион сувнинг 20°C да рН 5,0-7,0), электр ўтказувчанлик – анион ва катион қолдиқларини, умумий органик углерод – органик қолдиқларни аниқлайди, ушбу усул сезгир, тез бажарилади ва фойдаланишга қулай.

ТОС – углерод ва углерод оксидини каталитик оксидлашга асосланган, яъни барча қолдиқлар таъсир этувчи моддага тегишли деб ҳисобланади. Худди энг ёмон фурсат (наихудший случай) тамоилига ўхшаб ёки захарли моддага нисбатан ҳисобланади. Агар олинган натижалар қўйилган чегарадан паст бўлса, бошқа хусусий усул билан аниқлаш талаб этилмайди (энг ёмон фурсатдан фойдаланилганда), агар юқори бўлса - хусусий усул билан аниқлаш талаб этилади, яъни аниқланган қолдиқ таъсир этувчи модда ёки ёрдамчи модда ёхуд детергентми деган савол туғилади.

Электр ўтказувчанликни аниқлаш усули албатта бошқа хусусий усул билан комбинация ҳолида ишлатилади. Дастлабки ва охириги ювишлар орасидаги ўлчашлар инъекция учун сувга электр ўтказувчанлик бўйича қўйилган фармакопейвий талабларга $<1,1\mu\text{S}/\text{cm}(20^{\circ}\text{C})$ мос келиши керак. Ишчи диапазон $0,1\text{дан}10\mu\text{S}/\text{cm}(20^{\circ}\text{C})$ гача .

Сирт таранглигини аниқлаш усули сирт фаол моддаларни аниқлашда фойдаланилади. Ушбу усулни қўллашда жиҳозлар юзаси ёғсизлантирилиши керак. $10ppm$ сирт таранглигини йўқлигини кўрсатади,

1 ppm дан то 10 ppm гача сирт фаол моддаларнинг миқдорини эмас балки фақат борлигини кўрсатади.

Ферментли таҳлил – алоҳида хусусий тампондан фойдаланилади, АТР ва лүциферон/лүцифераза орасида кетадиган кимёвий жараён бўлиб, реакция натижасида биолүминисцент модда ҳосил бўлади, кейинчалик ушбу модда махсус асбобларда аниқланади.

Хроматографик усуллар – юқлори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ), хроматомасс суюқлик хроматографияси, газ хроматографияси ва хроматомасс газ хроматографияси. Мазкур усуллар юқлори сезгирликга эга ва энг кичик миқдорни аниқлаш имконини беради. Баъзи бирикмалар бир неча хил усуллар ёрдамида детекция қилиниши мумкин.

Юпқа қатлам хроматография усули – сезгирлиги бошқа усулларга караганда нисбатан паст, моддалар ажралгандан сўнг албатта УБ нурдан фойдаланиш керак бўлади.

Ион хроматографияси – тез, аммо қиммат, ионланиш табиатига эга бўлмаган моддаларни аниқлаш мумкин эмас, таркибида хромофор гуруҳларни сақловчи бирикмаларни аниқлаш мумкин.

Хусусий ва хусусий бўлмаган таҳлил усуллари афзаллик ва камчилик томонларини кўриб чиқамиз.

7-жадвал

Хусусий ва хусусий бўлмаган таҳлил усуллари афзаллик ва камчилик томонларини

Назорат усули	Афзалликлари	Камчиликлари
1	2	3

Хусусий бўлмаган таҳлил усуллар		
Визуал назорат	Тез, тежамкор, миқдорий чегараларини аниқлаш мумкин, сезгир	Субъектив, бўёк билан ишлашдан сўнг жиҳозни қисмларга ажратиш талаб этилиши мумкин
Юзани тўғридан тўғри таҳлил қилиш (фотон-электрон эмиссия усули ёрдамида)	Тез, тозаликни бузмайди, барча ифлосланишларни ажратив олиш мумкин	Қиммат, намуна олишнинг хусусий нуқтаси йўқ
pH	Намуна олиш шарт эмас, on line да олиб бориш мумкин, детергентларни аниқлаш учун қулай	Хусусий эмас, фақат сувда эрийдиган моддалар учун
Умумий органик углерод	Аниқлаш меъёри паст, on line да олиб бориш мумкин	Хусусий эмас, фақат сувда эрийдиган моддалар учун, вали-дация жараёнини ўт-казиш талаб этилади: аниқлиги, аниқлаш меъри, чизиқлилиги
Микроскопия (ёруғлик ёки сканер-электрон микроскопия) ,	Янги жиҳозда номаълум ёт моддаларни аниқлайди, сифат	Миқдорий таҳлил учун эмас

масспектроскопия билан бирга ишлатилади	тахлили учун	
Оғирлик усули	Фақат битта ингридиент сақлайдиган маҳсулот ишлаб чиқарувчи катта жихозлар учун, арзон	Валидация жараёни- ни олиб боришда хусусий усулдан фойдаланилади
Титрлаш	Ингридиент ва детергантларни аниқлайди, арзон ва тез	Хусусий эмас, фақат сувда эрийдиган моддалар учун, вали-дация жараёнини ўт-казиш талаб этила-ди: аниқлиги, аниқ-лаш меёри, чизиқ- лилиги, хусусийли- ги, ажратиш коэффи-циенти
Хусусий усуллар		
1	2	3
Ферментли таҳлили	Одатда антибиотикларни аниқлаш учун ишлатилади, юқори сезгирликга эга	Қиммат, ишлашга қийин, валидация қилиш керак, оқсиллар денатура- циясида аниқ натижалар бермайди,
ЮССХ	Сезгир, хусусий,	Қиммат, валидация

	микдорий таҳлил ўтказиш мумкин	жараёнини ўтказиш талаб этилади: аниқлиги, аниқлаш меъёри, чизиқлилиги, хусусийлиги, аж- ратиш коэффициенти
ЮҚХ	Сезгир, хусусий,	Ярим микдорий таҳлил, валидация жараёнини ўтказиш талаб этилади: хусусийлиги, аниқлаш меъёри, ажратиш коэффициенти
Капилляр электрофорез	Сезгир, хусусий, оксил ва аминокислоталар таҳлилида	Қимматбаҳо асбоб талаб этилади
Яқин соҳадаги ИК - спектрофотометрияNIR	Хусусий	Қимматбаҳо асбоб талаб этилади
Микдорни фермент-иммуносорбцион аниқлашELISA	Протеин қолдиқларини аниқлаш учун, юқори хусусийлик, сезгир	Қимматбаҳо ишлан-ма ва валидация, протеинлар денатурацияга учраб, денатурация қолдиқ-ларини аниқлаш учун иккинчи усул - умумий органик

		углерод миқдорини аниқлаш усулидан фойдаланиш талаб этилади
Атом адсорбцион спектрофотометрия ААС	Юқори хусусийлик (кучли таъсир этувчи ион ёки неорганик маҳсулотлар, металлар, тузлар учун), сезгир	Қимматбаҳо асбоб ва валидация
УБ - спектрофотометрия	хусусийлик, сезгирлик	Қимматбаҳо асбоб ва валидация: аниқлиги, аниқлаш меёри, чизиклилиги, хусусийлиги, ажратиш коэффициенти

Жадвалда қайд этилган усуллар қуйидаги жадвалда келтирилган талаблар асосида валидацияланади.

8-жадвал

ЖССТ ва ICH бўйича турли аналитик усуллар учун аниқланиши лозим бўлган валидация тавсифлари

Валидация тавсифлари	Идентификация лаш	Ёт моддаларни аниқлаш		Миқдорий таҳлил
		Миқдорий	Аниқланувчи	Эритиш, фақат миқдорини

		Таҳлил	модданинг миқдорий чегараси	аниқлаш, фаоллиги
1	2	3	4	5
1. Тўғрилиқ	-	+	-	+
2. Аниқлик:				
мос келиши		+	-	+
лабораториялараро аниқлиги		+*	-	+*
3. Хусусийлиги**	+	+	+	+
4.Идентификациялаш чегараси	-	-***	+	-
5.Миқдорини аниқ- лаш чегараси	-	+	-	-
6. Чизиқли боғланиш	-	+	-	+
7.Фойдаланиш диапа- зони	-	+	-	+

Эслатма:

“-“ кўпинча текширилмайди;

“+” кўпинча текширилади;

“* - қайтарувчанлик текширилатганда, лабораториялараро аниқлик талаб этилмайди;

** - хусусийлиги камлик қилганда қўшимча текширув олиб борилади;

*** - баъзи ҳолларда талаб этилиши мумкин.

Жиҳозлар юзасидаги контаминантлар учун мақбуллик (приемлемость) мезонини аниқлаш

Юқорида таъкидлаганимиздек тозалаш жараёнини аниқлашда муҳим омиллардан бири бу жиҳозлар юзасидаги бўлиши мумкин бўлган қолдиқлар меъёрини аниқлашдир. Қолдиқлар меъёрини аниқлаш ҳар бир индивидуал ишлаб чиқариш жараёнининг вазиятига боғлиқдир. Шунинг учун ҳар бир жиҳоз учун қолдиқлар меъёри олдиндан белгиланган бўлиши керак.

Ускуналарни тозалаш меъёрини аниқлашга бир қанча омиллар таъсир кўрсатади. Буларга:

- бирламчи ифлос қилувчи маҳсулотнинг табиати;
- бирламчи ифлос қилувчи маҳсулотнинг дори шакли;
- бирламчи ифлос қилувчи маҳсулотнинг захарлилиги;
- тозалаш жараёнидаги бирламчи ифлос қилувчи маҳсулотнинг эрувчанлиги;
- жиҳозларни тозалаш жараёнининг қийинлиги (тозалаш қийин бўлган жойлар);
- тозалаш жараёнининг тури (қўл билан ёки автоматик йўл билан);
- битта жиҳозда тайёрланган бошқа маҳсулотлар табиати (ифлос қилувчи моддалар);
- ифлос бўлган маҳсулотнинг дори дозаси;
- битта жиҳозда тайёрланган бошқа маҳсулотлар партиясининг миқдори (ифлос қилувчи моддалар).

Кейинчалик бир вақтда бир неча ифлосланиш билан боғлиқ бўлган хавф-хатар баҳоланади. Тозалаш мезонини (қолдиқнинг рухсат этилган

миқдорининг мақбуллик мезони) ҳисоблашнинг бир неча хил усули мавжуд.

1. Барча фармацевтик компаниялар ушбу усулдан фойдаланадилар –бу визуал усул.

GMP нинг талабига кўра жиҳозларнинг тозалиги тўғридан-тўғри ишлаб чиқаришдан аввал визуал назоратдан ўтказилади. Ушбу усулдан валидациялаш вақтида ва валидациядан сўнг ҳам фойдаланилади. Хуллас, жиҳознинг юзаси кўз билан ёруғликда кўрилганда тоза бўлиши керак. Кўпинча тозаликни текшириш учун ходимлар катта-катта жиҳозларнинг ичига кирадилар, баъзи холларда агар модда флуоресценция берадиган бўлса, унда УВ-лампардан фойдаланилади. Баъзи холатларда аксинча, визуал назоратни ўтказиш қийин, масалан, ишлаб чиқариш тизими ёпиқ бўлса.

Визуал назорат ёруғлик нури, тозаланаётган жиҳознинг юзаси ва тавсифи каби омилларга боғлиқдир.

2. Тозалаш мезонини (қолдиқнинг рухсат этилган миқдорининг мақбуллик мезони) ҳисоблашнинг иккинчи усули – бу хавфсизлик омили ва терапевтик дозалар, ёки заҳарлилик маълумотлари ва хавфсизлик омиллари комбинациясидан фойдаланишдир. Ушбу усул ишлаб чиқарилган маҳсулотнинг кунлик (суткалик) дозасинининг маълум улушини бошқа маҳсулотга тушиб қолиш имконини аниқлашга асосланган. Ушбу улуш хавфсизлик омилига боғлиқ холда камайиб боради. Бу омил ўлчовсиз бўлиб, у хавф-хатарни аниқлаш омили бўлиб хизмат қилади ва у бир маҳсулотни иккинчи маҳсулот билан рухсат этилган максимал ифлосланиши учун ҳисобланаётган мезонни ҳисоблаш вақтида этиборга олинади. Унинг қиймати кейинги ишлаб чиқарилаётгандори воситасининг турига боғлиқ. Кўпгина компаниялар хавфсизлик омилидан фойдаланадилар. Кўпинча мазкур омил ҳар қандай маҳсулотнинг терапевтик дозасининг 1/10000 дан ошмаган қийматига тенг

(дастлабки маҳсулотнинг минимал кунлик дозасининг кейинги маҳсулотнинг максимал кунлик дозасига бўлган нисбати 0,1% ёки 1/1000 дан ошмаслиги керак – “0,1% терапевтик дозалар” дейилади) ва бошқа маҳсулотнинг максимал дозаси таркибида бўлиши мумкин. Бу дегани кунлик терапевтик дозасига нисбатан 1/10000 миқдорда ишлатиладиган ҳар қандай маҳсулот дори воситасини бир хил усулда қабул қилганда беморга тиббий ва заҳарли таъсир этмайди. Таъкидлаш жоизки, бир вақтда бир неча модда билан ифлосланиш жараёни сўрилиши нисбатан кучли бўлган дори шаклига ўтганида бу тахмин ишламайди. Масалан, бу тахмин ташқи мақсадларда қўлланиладиган дори шаклидан ичиш учун мўлжалланган дори шаклига ўтганда ярамайди, ёки ичиш учун мўлжалланган дори шаклидан - параентерал дори турига ўтганда. Бу коэффициент қаттиқ дори турлари учун ишлатилади.

Хавфсизлик омилини аниқлашнинг яна бошқа усули бу бир вақтда бир неча модда билан ифлосланиш жараёни билан боғлиқ бўлган хавф-хатарни ҳисобга олган ҳолда бошқа хавфсизлик омилларидан фойдаланишдир. Бу ҳар қандай маҳсулотнинг терапевтик дозасининг 1/10000 нисбат беморнинг хавфсизлигини таъминлашга етарли эмас деганидир. Бошқа ҳолларда эса бу нисбат етарли бўлиши мумкин. Масалан, жиҳоз юқори заҳарликга эга бўлган ёки аллергияни даволаш учун мўлжалланган маҳсулотни ишлаб чиқаришда фойдаланилган бўлса, албатта бу нисбат етарли эмас бўлиши мумкин, агар фармкомпания фақат ташқи мақсадлар учун мазъ чиқараётган бўлса, бу нисбат жуда юқоридир ва у маҳсулотнинг тан нархини ошиб кетишига олиб келади.

Шунинг учун бу усулда турли хавфсизлик омилларининг шкаласидан фойдаланиш мумкин. Шу ўринда таъкидлаш жоизки, турли дори шакллари учун ифлосланиш эҳтимоли бўлган хавф-хатар ифлосланишнинг ҳақиқий чегарасини =исоблашдан аввал баҳоланади.

Хавфсизлик омили турли манбаларда турлича берилган, масалан [17] куйидагича келтирилган.

9-жадвал

Хавфсизлик омили

Аниқланувчи моддалар заҳарли ва аллерген	1/100000 дан то 1/10000
Қон томирга юбориладиган дори воситалари	1/10000 дан то 1/5000
Кўз дори воситалари	1/5000 дан то 1/1000
Перорал дори воситалари (таблеткалар, капсулалар ва б.)	1/1000 дан то 1/5000
Маҳаллий дори воситалари (крем, мазь ва б.)	1/100 дан то 1/1000

Қолдиқнинг рухсат этилган миқдорини аниқлаш учун куйидаги маълумотлар керак бўлади:

- Препаратнинг терапевтик дозаси;
- Максимал кунлик дозаси, мг/сут;
- Битта таблетка массаси (капсула), мг;
- Препарат серияси учун таклиф этилаётган минимал ишлаб чиқариш хажми, кг;
- Маҳсулот билан контактда бўлган жиҳоз юзаси.

Жиҳозлар юзасидаги контаминантлар учун мақбуллик (приемлемость) мезонини аниқлаш ва ҳисоблашни куйидаги мисолда кўриб чиқамиз.

Фараз қилайлик, А ва В маҳсулот ишлаб чиқарилмоқда. В маҳсулотни қабул қилаётган беморда В маҳсулотга ўтган А маҳсулотнинг қанча миқдори (рухсат этилган чегараси) ҳали тиббий таъсир кўрсатмаяпти деган саволга жавоб бериш керак.

В маҳсулотга ўтган А маҳсулотнинг максимал рухсат этилган миқдори (MACO – allowable carryover into a single daily dose of next product) куйидаги формула орқали ҳисобланади:

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

Бу ерда TD_A - А препаратнинг терапевтик дозаси, мг;

SF_B - В маҳсулотнинг хавфсизлик омили;

BS_A - В препарати сериясининг ўлчови, мг;

MDD_B - В маҳсулотининг кунлик максимал дозаси, мг/сут.

Демак, В маҳсулотга ўтган А маҳсулотнинг максимал рухсат этилган миқдори 4 та омилга боғлиқ экан.

Энг ёмон фурсат (наихудший случай - worst case) бу бемор томонидан мазкур жиҳозда аввал ишлаб чиқарилган дори моддаси қолдиғини максимал миқдорини сақлаган дори воситасини максимал миқдорини қабул қилишидир. Ёки мазкур жиҳозда аввал ишлаб чиқарилган дори моддаси қолдиғини минимал миқдорини сақлаган дори воситасини қабул қилишидир, ушбу ҳолатда қолдиқ миқдори минимал бўлганлиги сабабли уни олинган намуна таркибида аниқлаш қийинчилик туғдиради.

Таъкидлаш жоизки, кунлик доза массаси ўз таркибида барча ёрдамчи моддаларни сақлайди ва ҳисоблашда улар ҳам қўшилади.

3. Тозалаш мезонини (қолдиқнинг рухсат этилган миқдорининг мақбуллик мезони) ҳисоблашнинг 3- усули – бу иккинчи маҳсулот

таркибида биринчи модданинг миқдори 10 ppm дан (1 г маҳсулотга 10 мкг ифлосланиш) ошмаган холда пайдо бўлиши мумкинлиги – хавф-хатарни баҳолашда кўпгина компаниялар фойдаланадилар. Мазкур усулдан дезинфекция ва ювиш учун ишлатиладиган моддалар қолдиқларини аниқлашда фойдаланилади.

Жиҳозларни тозалаш жараёни қуйидаги ҳолатларда аттестациядан (валидация) дан ўтказилиши керак:

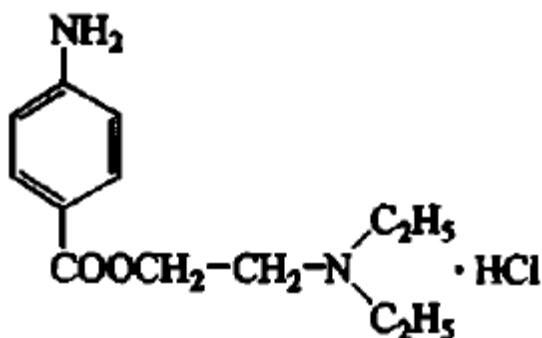
- янги жиҳоз ёки жараён фойдаланишга киритилганда;
- маҳсулот номенклатурасига ўзгартиришлар киртилганда, шу жумладан дори воситалари дозаларига ҳам ;
- тозалик жараёни самарадорлигига таъсир этувчи жиҳозлар ва жараёнларга ўзгартиришлар киритилганда;
- тозалаш усулларига ўзгартиришлар киритилганда.

Аттестация жараёни жиҳоз 3 марта тозалангандан сўнг қуйидаги кетма-кетликда олиб борилади:

- аввалги маҳсулотнинг рухсат этилган миқдорини ҳисоблаш, яъни тозалаш мезони;
- намуна олиш;
- намуна таҳлили;
- рухсат этилган миқдорга мос келишини текшириш;
- аттестация баённомасини расмийлаштириш.

II боб. Тажириба қисми. Тадқиқот объекти ва усуллари.

1. Новокаин субстанцияси ҳақида қисқача маълумот



1 - расм. Новокаин гидрохлориднинг структура формуласи

Новокаин гидрохлорид моддаси п–аминобензой кислота ҳосилаларига кириб халқаро номенклатура бўйича п–аминобензой кислота β–диэтиламиноэтил эфирининг гидрохлориди деб номланади. Унинг молекуляр оғирлиги 272,78 га тенг.

Ташқи кўриниши: ҳидсиз, аччиқ мазали, рангсиз кристаллар ёки оқ кристалл кукун.

Эрувчанлиги: сувда жуда осон эрийди, спиртда осон эрийди, хлороформда кам эрийди, эфирда амалда эрмайди.

Суюқланиш ҳарорати: 154°C - 156°C [43].

2. МАСО (Maximum Allowable Carry Over)ни ҳисоблаш

Тозалаш жараёнлари валидациясини ўтказиш учун корхонада ишлаб чиқарилаётган дори турларининг барчаси учун МАСО миқдорларни билиш муҳимдир. МАСО (Maximum Allowable Carry Over) - бу дори воситасининг кейинги дори воситасини тайёрлаш жараёнида унинг таркибига ўтиши эҳтимоли бўлган материалларда қолиши мумкин бўлган максимал миқдоридир. Яъни ҳар бир дори моддасининг МАСО миқдори шундай миқдорга тенгки, токи тозалаш жараёнларидан сўнг шу белгиланган миқдордан кам бўлиши ва кейинги дори воситаси таркибида учраши зарарсиздир. Умумий GMP қоидаларига асосан тозалаш жараёнларининг валидациясини ўтказишда ҳар бир дори моддаси учун МАСОни ҳисоблашнинг учта йўналиши мавжуд ва талабга асосан турли йўналишларда ҳисоблаб топилган МАСО миқдорлар ўзаро солиштирилиб, учта натижа орасидан энг кичкинаси топилади. Аниқланган натижа айни ишлаб чиқарувчи корхона учун янги дори воситалари ишлаб чиқаришга қўшилмаган ҳолатда, мазкур дори моддасининг МАСО миқдори бўлиб ҳисобланади. МАСО миқдорлар ҳисоблаб топилгандан кейин улар орасида энг кичик концентрация аниқланади ва ана шу дори препаратининг қуйилишидан кейинги тозалаш жараёнларининг валидацияси биринчи навбатда ўтказилади. Дори моддаларининг МАСО қийматларини ҳисоблашда учта омил ҳисобга олинади.

1. Ҳар бир дори воситасининг мазкур корхонада ишлаб чиқарилиш ҳажми (минимум, регламент асосида тасдиқланган бўлиши ҳам мумкин);
2. Ишлаб чиқарилаётган дори воситалари таркибидаги асосий таъсир этувчи дори моддаси ва ёрдамчи моддаларнинг LD 50 дозалари;
3. Дори препаратларининг таркибидаги асосий таъсир этувчи модданинг концентрацияси.

Юқорида санаб ўтилган омилларга асосан новокаин гидрохлорид дори моддаси учун $MACO$ ҳисоблаб чиқиш мақсадида авваламбор зарур бўлган маълумотлар тўпланди. Дори моддасининг летал дозаси аҳамиятли кўрсаткич булганлиги учун улар илмий тасдиқланган манбадан олинган бўлиши керак. ScieneLab.com

Тўпланган барча маълумотлар асосида ҳар бир усул билан алоҳида $MACO$ миқдорлар ҳисоблаб чиқилди. Ҳисобланган натижалар юқоридаги ёритилган усулларга мос равишда $MACO_1$, $MACO_2$, $MACO_3$ деб белгиланди. Ҳисоблаш жараёнларида ҳар бир усул учун тегишли формулалардан фойдаланилди (формулалар қуйида келтириб ўтилган).

$$MACO_1 = \frac{MDD \times SF \times MBS}{LDD} \quad (1)$$

Бунда:

MDD - мазкур дори воситасининг доза бирлиги, мг/мл;

SF - хавфсизлик омили;

MBS - мазкур дори воситасининг минимал тайёрланиш ҳажми, л; LDD - бир кунлик максимал доза, мг;

$$MACO_2 = 10ppm \times MBS(2)$$

Бунда:

MBS - мазкур дори воситасининг минимал тайёрланиш ҳажми, л;

$$MACO_3 = \frac{LD_{50} \times 70 \times SF \times MBS}{2000 \times LDD} \quad (3)$$

Бунда:

LD - летал доза миқдори; мг/кг;

70 - катта ёшли одамнинг ўртача тана массаси;

SF - хавфсизлик омили;

MBS - мазкур дори воситасининг минимал тайёрланиш ҳажми, л; 2000 - эмпирик доимий катталиқ, 2000 мг/кг

миқдорга эквивалент,(Бутун Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти);

LDD- бир кунлик максимал доза, мг;

Хавфсизлик омили дори воситасининг ишлатилиш шаклига қараб турлича бўлиши мумкин.

Ташқи қўллаш 0,1-0,01

Перорал 0,01-0,001

Парентерал 0,001 -0,0001

МАСО ҳисоб-китобларига кўра новокаин дори моддаси ишлаб чиқарилгандан кейинги тозалаш жараёнини биринчи навбатда валидациялаш лозим экан. Шу сабабли новокаин моддасининг қолдиқ миқдорини аниқлай оладиган таҳлил усулини ишлаб чиқиш даркор. Бунинг учун УБ спектрофотометрия усули танланди.

3. УБ спектрофотометрия усули.

Спектрофотометрик таҳлил усули етарли даражада сезувчанликка эга бўлган таҳлил усули ҳисобланади. Усул текширилувчи эритмадан монохроматик нур оқимининг ўтишида нурни танлаб ютишига асосланган. Бу асосида эритманинг оптик зичлиги ўлчанади. Спектрофотометрик таҳлил усули юқори сезгирлиги билан (айниқса инерт газларни аниқлаганда) ажралиб туради. Усул яна маълум бир тўлқин узунлигида максимум ютилиш даражаларини берадиган моддаларнинг эритмаларда миқдорий таҳлилқилишимконини беради. Бу борада усул фотоэлектроколориметрик усулганисбатан сезгирроқ ва аниқроқ натижа беради. Бундан ташқари фотоэлектроколориметрик усул фақатгина рангли эритмаларда таҳлилишконини берса, спектрофотометрик усул эса рангсиз ёки кучсиз рангга эга бўлган эритмалар таҳлилинини қилиш имконини беради. Чунки рангсиз эритмалар ёки кучсиз рангли эритмалар ультрабинафша ва инфрақизил спектр соҳаларида характерли ютилиш йўлларини беради. Демак, спектрофотометрик усул кўриш соҳаси (400-760 нм), инфрақизил (>760 нм) ва ультрабинафша (200-400 нм) нур соҳаларида ҳам таҳлил имкони борлиги учун усулнинг қўлланилиш соҳаси бир мунча кенгрокдир. Спектрофотометрик усул кўпгина ҳолларда кимёвий моддаларнинг тузилишини, таркибинин ва хоссаларини ўрганишда ҳам қўлланилади. Спектрофотометрик таҳлилнинг яна бир хусусиятларидан бири бу текширилаётган эритма аниқ концентрацияли стандарт намуна билан солиштирилади.

4. Юпқа қатлам хроматографияси усули.

Юпқа қатлам хроматография усули юқори сезгирликка эга бўлган универсал усул бўлиб, ҳозирги вақтда оддийлиги, тез бажарилиши, иқтисодий жиҳатдан афзаллиги туфайли фармацевтика амалиётида кўп фойдаланилмоқда.

Усул сорбент билан қопланган шиша, фольга, плёнка юзасида капилляркучлар таъсирида моддаларнинг ҳаракатланиши натижасида бири-бирдан ажралишигаасосланган.

ЮҚХ усулидан моддаларнинг чинлиги, тозаллиги ва миқдорини аниқлашдакенг фойдаланилади.

Мазкур усулда қўзғалувчан фаза сифатида кўпинча сув ва баъзидабошқа эритувчилар ёки уларнинг аралашмалари ишлатилади. Қўзғалувчанфаза қўзғалмас фаза (юпқа қатламли сорбент)га томизилган аралашмани ўзида эритади ва уларни турли тезликда ҳар хил масофадаги ўринларда тақсимланишигаолиб келади.

Юпқа қатлам хроматографияси усулида эритувчилар аралашмасинишундай танлаш керакки, бунда хроматограммада бирикмалар симметрикжойлашиб, R_f қиймати 0,5 га яқин бўлиши керак. ЮҚХда қўзғалмас қаттиқ фаза - сорбент сифатида махсус “хроматография учун” тайёрлангансиликагель, алюминий оксиди, КЦМ маркали силикагель, силикагельбилан алюминий оксиди аралашмаси, целлюлоза, кизелгур, полиамид ишлатилади. Сорбенттанлашда аниқланувчи модда функционал гуруҳларининг хусусияти ва сони ҳам аҳамиятга эга.

ЮҚХ усули — сорбент маҳкамланган ва маҳкамланмаган пластинкалардаолиб борилади. Сорбент қатламини маҳкамлаш учун

5±20%гача боғловчи модда қўшилади. Боғловчи моддаларнинг ажралиш жараёнигатаъсир этмаслиги керак. Шундай боғловчиларга гипс, крахмал,агар-агар киреди. Сорбенти махкамланган юпка қатламли пластинка тайёрлаш учун5 г КЦМ маркали силикагель, 0,2 г кальций сульфат ва 12 мл сувдан иборатаралашма чинни ҳовончада шиша таёқча билан бир хил қуюқликда бўлгунича аралаштирилади. Тайёрланган аралашмани ўлчамлари 13x18(14x16; 8x15) см келадиган шиша пластинка устига қўйиб махсус мослама ёрдамида қатлам қалинлиги бир текис бўлгунича (250-500 мг) текисланади.Кейинчалик пластинка горизонтал ҳолатда қуритиш шкафида 120°С ҳароратда 1 соат давомида қуритилади. Пластинкалар сувсиз кальций хлорид солинганэксикаторларда сақланади.Хроматографик камера сифатида оғзи ойна ёки ишлов берилган қопқоқ билан ёпилган таги ясси шиша идишлар (кристаллизаторлар, эксикаторва ҳ.к.) ишлатилади. Камера сатҳини 5—7 мм га қўзғалувчан фаза —эритувчилар аралашмаси солинади. Камерани тўйинтириш мақсадида унингдеворига эритувчи билан шимдирилган фильтр қоғоз жойлаштирилади.Намунани юборишдан аввал пластинка чеккасида 1,5—2 см масофада ўткир қалам ёки игна билан доғларнинг бошланғич -старт чизиғи белгиланади. Пластинканинг қарама-қарши чеккасида намунанингноми ёзилади.Намунамикропипетка ёки микрошприц ёрдамидатомизилади. Сифат тахлилини оьтказишда капиллярдан фойдаланилади.Намуна старт чизиғига диаметри 3 - 4 мм бўлган доғ кўринишидатомизилади. Намуна пластинканинг пастки қисмидан 1,5-2 см юқорида,ён тарафидан эса 2 см масофада томизилиши керак. Агар пластинкага бирнеча намуналар томизилиши керак бўлса. улар орасидаги масофа 2 смдан кам бўлмаслиги керак. Хроматографиялаш услуги 3 хил бўлади.

1. Юқорига кўтарилувчи хроматографияда пластинка вертикал ҳолатда жойлаштирилади, эритувчилар аралашмаси пастдан юқорига қараб ҳаракатланади.

2. Пастга қараб ҳаракатланувчи хроматографиялашда эритувчи алоҳида идишга солиниб, камеранинг юқори қисмига жойлаштирилади. Эритувчи фильтр қоғоз ёрдамида берилади, яъни хроматография қоғозининг бир учи эритувчига солинса, иккинчи учи камеранинг пастки қисмига туширилади.

3. Айланали хроматографиялашда эритувчи солинган Петри идиши диаметри 2 мм катталиқда тирқиш бўлади. Аниқланувчи модда қоғозга томизилади. Тирқишга фильтр қоғоз ўрнатилади ва эритувчига солинади.

Хроматограммада ҳосил бўлган доғлар 2 хил усулда очилади: кимёвий ва физикавий.

Кимёвий усул. Пластинкалар реактивлар билан пуркалади (пуркагич ёрдамида) ва рангли доғлар ҳосил бўлади. Пластинкалардаги доғларни йоднинг буғлари билан ишлаш ёрдамида ҳам аниқлаш мумкин.

Физикавий усул. Баъзи моддалар ўз таркибида хромофор гуруҳларни сақлагани учун УВ-нурда товланади (флюоресценцияланади). Агар моддалар товланмайдиган бўлса, унда сорбент тайёрланаётганда флюоресценция индикатори ёки ZnS қўшилади. Баъзида, масалан радиоактив модда доғларини аниқлашда, сорбент қатламидан эритувчи учиб кетганидан кейин унга фотосезгир плёнка ёки қоғоз ёпиштирилади, маълум вақт ўтгандан кейин плёнка ёки қоғозда радиоактив моддаларнинг қора доғи ҳосил бўлади. ЮҚХ усулида сифат таҳлилини ўтказишда стандарт моддалардан ёки модданинг Rf қийматидан фойдаланилади.

Дори моддалар таркибидаги ёт бирикмаларни аниқлашда бўлиши мумкин бўлган ёт моддаларинг нусхаларидан(гувоҳ) фойдаланилади. ЮҚХ усулида миқдорий таҳлил олиб боришда аниқланувчи модда пластинкагааниқ миқдорда томизилади. Пластинка хроматографияланади.

Доғлар ўрни белгиланади ва эритувчилар ёрдамида сорбент эритилиб, таркибидагимодда миқдори кимёвий (ҳажмий) ёки физикавий (СФ. ФЕК) усулларёрдамида аниқланади.Баъзида моддалар миқдорини хроматографиялашда ҳосил бўлган доғлар юзасини ҳисоблаш (денситометрия) орқали ҳам аниқланади.

5. Жихозлар валидацияси.

Дори воситаларини ишлаб чиқариш жараёни бир қанча мураккаб босқичлардан иборат бўлиб, бу қайси дори шаклининг ишлаб чиқарилаётганига қараб турли жараёнлардан иборат бўлиши мумкин. Булар таблетка, капсула, инъекцион ёки инфузион, суртма дори шакллари, юмшоқ дори турлари ва настойка ёки экстрактлар бўлиши мумкин.

Юқоридагиларнинг ҳар бири узига хос равишда хусусий ва умумий ишлаб чиқариш жараёнларидан иборат. Шулардан инъекцион ва инфузион дори воситаларини ишлаб чиқарилиш босқичлари бир-бирига жуда ўхшаш бўлган жараёнлардан ташкил топган. Инъекцион дори воситаларининг ишлаб чиқарилиши қуйидагилардан иборат:

1. Дори моддаларининг хом-ашё омборидан олиниши;
2. Дори моддаларининг керакли миқдорларини ўлчаб олиш;
3. Реакторларга керакли инъекцион сувни жамлаш ва маълум бир тартибда асосий ва ёрдамчи моддаларни қўшиш (дори препаратининг тайёрланиши);
4. Дори препаратининг бирламчи ва иккиламчи таҳлил жараёнлари;
5. Дори воситасининг бирламчи қадоқланиши;
6. Қўйилган дори препаратларининг стерилланиши;
7. Стерилизациядан сўнг дори воситаларининг механик заррачаларга текширилиши;
8. Дори воситаларининг иккиламчи қадоқланиши;
9. Тайёр дори воситасининг тўлиқ таҳлили.

Бутун сериядаги ҳар бир дона маҳсулот юқоридаги босқичларни босиб

ўтади (фақат таҳлил жараёнлари бундан мустасно, чунки текширишда танлаболинган наъмуналаргина таҳлилдан ўтади) ва истеъмолчи қўлига етибборади. Дори препаратларининг тайёрланиш босқичида бу босқичдаиштирок этадиган хоналар ва ускуналар тозалиги муҳим

аҳамиятга эга эканикўриниб турибди. Чунки бу жараёнларда ҳар бир омил дори воситасининг сифатига унинг тозалигига бевосита таъсир этиши мумкин, сабаби ҳали доривоситаси бирламчи қадоқлов жараёнига етиб келмаган. Бу эса турликонтаминацияларга сабаб бўлиши мумкин. Шу сабабли дори эритмасини тайёрлаш вақтида реактор хоналарининг, ўлчов идишлари ва ёрдамчи буюмларнинг, эритма тайёрланадиган реакторларнинг тозалига муҳимдир. Айни сабабдан барча ёрдамчи буюмлар ҳар бир серия дори воситаси тайёрланишидан олдин стерилланади, хоналар дезинфекцияловчи эритмалар ёрдамида тозаланади, реакторлар ҳамда бутун тизим бир неча маротаба чайилиб, сув пари ёрдамида ювилади. Бундан мақсад янги дори препарати тайёрланишида бевосита иштирок этадиган ҳар бир омилнинг тозалиги таъминлаш бу орқали дори воситаси сифатини кафолатлашдир. Албатта, тозалаш жараёнларини доимий равишда ўтказиб бориш яхши, лекин у бизга қутилаётган натижани берадими? Юқоридаги саволга жавоб топиш ва олинган жавобни тасдиқлаш учун эса жараённи валидациялаш даркор. Шундан сўнггина олиб борилаётган ишлар бизни олдимизга қўйилган мақсадга элтаётганини ишонч билан таъкидлаш мумкин бўлади. Валидация ўтказиш учун эса бизга ўз-ўзидан қолдиқ миқдорларни аниқлай оладиган аналитик таҳлил усуллари керак бўлади. Бугунги замонавий фармацевтикада сезгирлиги юқори бўлган кўплаб усуллар мавжуд. Шулардан мақсадга мувофиқ; таҳлил усулини танлаб олиб унинг имкониятларини баҳолаган ҳолда валидация жараёнларида қўллаш лозим.

III боб. Тажриба қисми. Жихозлар тозалигини баҳолашда новокаин гидрохлорид дори моддаси қолдиқ миқдорини аниқлаш усуллариини ишлаб чиқиш.

1. Новокаин гидрохлорид дори моддаси учун ЮҚХ усули шароитларни танлаш.

Жихозларни тозалаш жараёни тугагандан кейин ювинди сувлардан новокаин гидрохлорид қолдиқ миқдорини аниқлаш юпқа қатлам хроматография усулининг юқорига кўтарилувчи тури асосида олиб борилди. Хроматографияни олиб боришда жадвалда кўрсатилган эритувчилар аралашмаларидан фойдаланилди. Жадвалда эритувчилар аралашмаларидаги новокаиннинг Rf қийматлари келтирилган.

10-жадвал

Турли эритувчилар аралашмаларидаги новокаиннинг Rf қийматлари

№	Эритувчи система	Хроматограммадаги доғнинг рф қиймати
1.	н-бутанол–сирка кислота–сув (10:2:5)	0,89
2.	н-бутанол–10%ли аммиак эритмаси–сув (8:2:6)	---
3.	96%ли этил спирт–сирка кислота–бензол (5:1:1)	0,64

Улар орасидан 96%ли этил спирт–сирка кислота–бензол (5:1:1) эритувчи система ижобий натижа берди.

Новокаин гидрохлорид дори моддаси учун ЮҚХ усулининг сезгирлигини аниқлаш.

Усулнинг сезгирлигини аниқлаш мақсадида новокаин гидрохлорид дори моддасининг 0.01г миқдори 100мл 96%ли этил спиртида эритилди. Сўнг Merck фирмасининг 25 TLC plastic sheets 20×20sm silicagel 60 F₂₅₄ пластинкасининг старт чизиғига айланасимон қилиб тахминан 0,01мл тайёрланган эритмадан капилляр ёрдамида томизилади. Пластинка ҳавода қуритилгач, уни 96%ли этил спирт–сирка кислота–бензол (5:1:1) эритувчи системали герметик хроматография камерасига стакан деворига суянган ҳолда, остки 1,5–2,0см қисми эритувчига ботиб турган ҳолатда жойлаштирилди.

Эритувчи финиш чизиғига етгач, хроматограмма камерадан олинди ва ҳавода қуритилди. Хроматограмма УБ–нур остида кўрилди.

Сўнгра хроматограммага кимёвий ишлов бериш учун 11–жадвалда кўрсатилган очувчи реактивлар олинди. Жадвалда олинган реактивлар ва уларнинг натижалари келтирилган.

11-жадвал

Турли очувчи реактивлар таъсирида ҳосил бўлган ранглар

№	Очувчи реактив	Хроматограммада ҳосил бўлган доғ рнги
1.	Драгендорф реактиви	---
2.	KMnO ₄ нинг сульфат кислотали эритмаси	---
3.	NaNO ₂ +HCl; β–нафтол эритмаси	тўқ–сарик
4.	Нингидрин эритмаси	---

Реактивлар орасидан хлорид кислота муҳитли NaNO₂ ва β–нафтол эритмаси яхши натижа берди. Бунда хроматограммага аввал хлорид кислота муҳитли NaNO₂ эритмаси пуркагич ёрдамида пуркалди ва қуритилди. Кейин эса β–нафтол эритмаси пуркалди. Хроматограммада тўқ

сарик рангли доғ пайдо бўлди. Бу ранг новокаин гидрохлориднинг хлорид кислота муҳитли ва нафтол эритмаси таъсирида азобўёқ ҳосил қилиши ҳисобига пайдо бўлди.

Ҳосил бўлган доғнинг Rf кўрсаткичи 0,64 эканлиги ҳисоблаб топилди:

$$Rf = \frac{a}{a} = \frac{4,9}{7,6} = 0,64$$

12-жадвал

ЮҚХ усулининг новокаин гидрохлоридга нисбатан сезгирлигини аниқлаш.

Ҳажм, мл	Миқдор	
	мкг	Г
0,1	1,6	0,0000016
0,2	3,2	0,0000032
0,3	4,8	0,0000048
0,08	1,28	0,0000128
0,06	0,96	0,00000096
0,04	0,64	0,00000064
0,02	0,32	0,00000032
0,01	0,16	0,00000016
0,005	0,08	0,00000008

3.3. Новокаин гидрохлорид дори моддасининг қолдиқ миқдорини аниқлашда УБ спектрофотометрия таҳлил усулини тадбиқ этиш.

Новокаин дори моддасининг тозалаш жараёнларида қўлланилиши мумкин бўлган, юқори сезгирликка эга аналитик таҳлил усулларида бири УБ - спектрофотометрик усули бўлиб, унда ишлаш ҳам анча қулайликларни туғдиради. Новокаининг наъмуналардан очилиш даражасини ўрганиш мақсадида УБ - СФ усулини ишлаб чиқиш мақсад қилиб белгиланди. Бунда УБ - СФ учун тўлқин узунлиги ва эритувчи тизими адабиётлар асосида танлаб олинди. Улар қуйидагича: эритувчи система 0,1М НСl , тўлқин узунлиги 290 нм. Бу услуб ва эритувчилар тизими келгусида тозалаш жараёнлари валидацияси учун фойдаланилади.

3.Таҳлил усулини валидациялаш.

Спектрофотометрик таҳлил усулининг валидацияси

Спектрофотометрик таҳлил учун шароитлар аниқлаб олингандан кейин, усул валидацияланди. Бу билан танланган шароитларнинг қониқарли натижани бериши тасдиқланди.

Бунинг учун бир неча хил концентрациядаги эритмалар тайёрланди. Эритмаларни тайёрлашда танланган концентрацияни (5 мкг/мл) 100% деб қабул қилинди ва қолган эритмалар унга нисбатан (назарий жиҳатдан 80%, 90%, 100%, 110%, 120%) тайёрланди. Барча эритмаларнинг тайёрланишида эритувчи сифатида 0,1М НСІ эритмасидан фойдаланилди.

Placebo: Бўш эритма (новокаиндан ҳоли) 0,1 М НСІ эритмаси ишлатилди.

80% ли эритманинг тайёрланиши: 0,2003 г аниқ ўлчаб олинган новокаин гидрохлорид ишчи стандарт наъмунаси 100 мл ҳажмли ўлчов колбасига солинади. Устига 20 мл эритувчи қўшилади. 1 дақиқа давомида чайқатилади. Новокаин гидрохлорид тўлиқ эриб кетгач эритманинг ҳажми колба белгисигача эритувчи ёрдамида етказилади. Тайёрланган эритмадан пипетка ёрдамида 1 мл олиб 50 мл ўлчов колбасига солинади ва устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи қўшилади. Ҳосил бўлган эритмадан мор пипеткаси ёрдамида 5мл аниқ ўлчаб олинади ҳамда 50 мл ҳажмли ўлчов колбасига ўтказилади. Устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи қўшилади. (Тайёрланган эритманинг концентрацияси 4 мкг/мл га тенг).

90% ли эритманинг тайёрланиши: 0,2252г аниқ ўлчаб олинган новокаин гидрохлорид ишчи стандарт наъмунаси 100 мл ҳажмли ўлчов колбасига солинади. Устига 20 мл эритувчи қўшилади. 1 дақиқа давомида чайқатилади. Новокаин гидрохлорид тўлиқ эриб кетгач, эритманинг ҳажми колба белгисигача эритувчи ёрдамида етказилади. Тайёрланган

эритмадан пипетка ёрдамида 1 мл олиб 50 мл ўлчов колбасига солинади ва устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи қўшилади. Ҳосил бўлган эритмадан мор пипеткаси ёрдамида 5мл аниқ ўлчаб олинади ҳамда 50 мл ҳажмли ўлчов колбасига ўтказилади. Устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи қўшилади. (Тайёрланган эритманинг концентрацияси 4,5 мкг/мл га тенг).

100% ли эритманинг тайёрланиши: 0,2507г аниқ ўлчаб олинган новокаин гидрохлорид ишчи стандарт наъмунаси 100 мл ҳажмли ўлчов колбасига солинади. Устига 20 мл эритувчи қўшилади. 1 дакика давомида чайқатилади. Новокаин гидрохлорид тўлиқ эриб кетгач эритманинг ҳажми колба белгисигача эритувчи ёрдамида етказилади. Тайёрланган эритмадан пипетка ёрдамида 1 мл олиб 50 мл ўлчов колбасига солинади ва устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи қўшилади. Ҳосил бўлган эритмадан мор пипеткаси ёрдамида 5мл аниқ ўлчаб олинади ҳамда 50 мл ҳажмли ўлчов колбасига ўтказилади. Устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи қўшилади. (Тайёрланган эритманинг концентрацияси 5 мкг/мл га тенг).

110% ли эритманинг тайёрланиши: 0,2751г аниқ ўлчаб олинган новокаин гидрохлорид ишчи стандарт намунаси 100 мл ҳажмли ўлчов колбасига солинади. Устига 20 мл эритувчи қўшилади. 1 дакика давомида чайқатилади. Новокаин гидрохлорид тўлиқ эриб кетгач эритманинг ҳажми колба белгисигача эритувчи ёрдамида етказилади. Тайёрланган эритмадан пипетка ёрдамида 1 мл олиб 50 мл ўлчов колбасига солинади ва устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи қўшилади. Ҳосил бўлган эритмадан мор пипеткаси ёрдамида 5мл аниқ ўлчаб олинади ҳамда 50 мл ҳажмли ўлчов колбасига ўтказилади. Устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи қўшилади. (Тайёрланган эритманинг концентрацияси 5,5 мкг/мл га тенг).

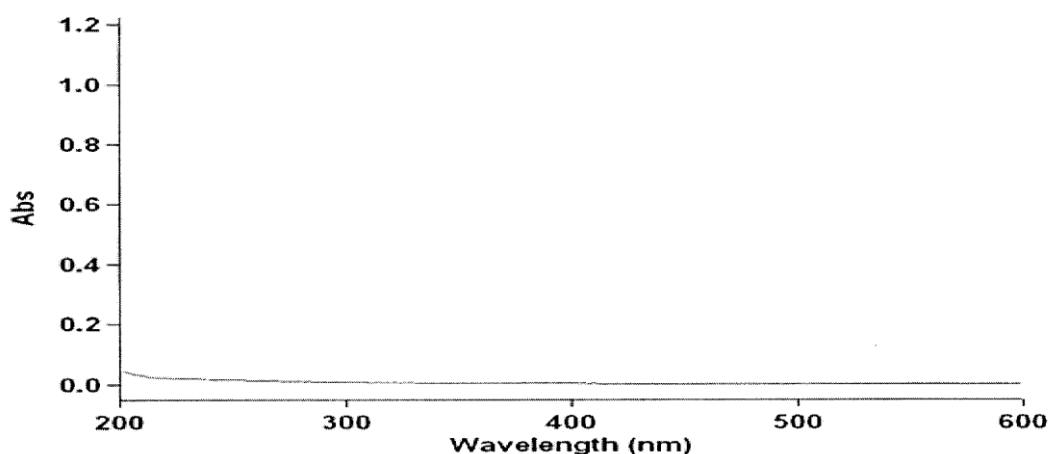
120% ли эритманинг тайёрланиши: 0,3008г аниқ ўлчаб олинган новокаин гидрохлорид ишчи стандарт наъмунаси 100 мл ҳажмли ўлчов

колбасига солинади. Устига 20 мл эритувчи кушилади. 1 дакика давомида чайкатилади. Новокаин гидрохлорид тулик эриб кетгач эритманинг ҳажми колба белгисигача эритувчи ёрдамида етказилади. Тайёрланган эритмадан пипетка ёрдамида 1 мл олиб 50 мл ўлчов колбасига солинади ва устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи қўшилади. Ҳосил бўлган эритмадан мор пипеткаси ёрдамида 5мл аниқ ўлчаб олинади хдмда 50 мл хджмли ўлчов колбасига утказилади. Устига колба белгисига етгунга қадар эритувчи Кушилади. (Тайёрланган эритманинг концентрацияси 3,36 мкг/мл га тенг).

Спектрофотометрик усулда олиб борилган таҳлиллар Хитой давлатида ишлаб чиқарилган UV2800PC ва Agilent фирмасининг Carry60 модели ускуналарида олиб борилди.

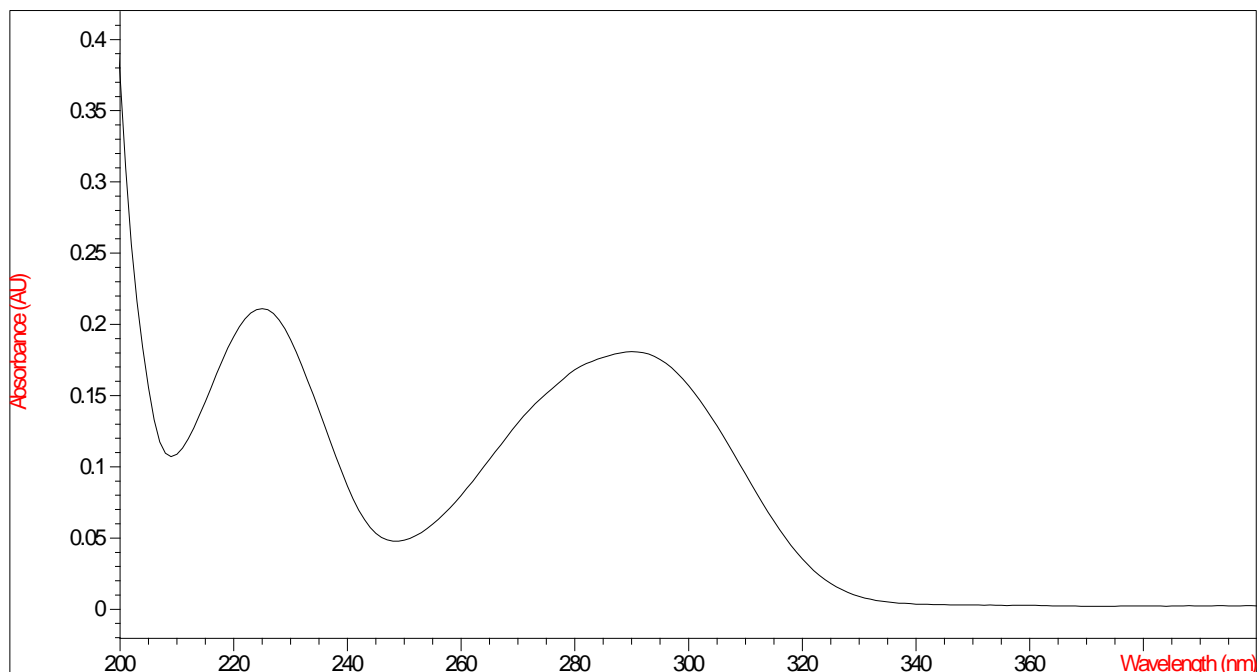
Усулнинг хусусийлигини ўрганиш

Ишлаб чиқилган УБ - СФ усулининг хусусийлигини ўрганиш учун *Placebo* ва 100% эритмалардан (юқорида келтирилган усулда тайёрланган) фойдаланилди. Дастлаб *Placebo* эритмаси намунасининг спектри олинди. Кейин 100% концентрацияли эритма УБ нур соҳасида спектри олинди. Қуйида улардан олинган спектрлар (1 - расм).



2- расм. *Placebo* эритмасининг спектри

Хусусийликни баҳолаш мезони: Бунга кўра *Placebo* эритмасидан олинган спектрда аниқланаётган модданинг максимумларида бошқа максимумлар бўлмаслиги лозим.



3 - расм. Новокаин гидрохлорид дори моддаси эритмасининг спектри

Олинган спектрлардан кўришиб турибдики ишлаб чиқилган усул новокаин гидрохлорид учун хусусий. Чунки, эритма ўз максимумларига эга ҳамда бу максимумлар *Placebo* эритмаси спектрида қайд этилмайди.

Усулнинг чизиқлилигини ўрганиш

Ишлаб чиқилган усулнинг чизиқлилигини ўрганиш учун 80% ли, 90% ли, 100%, 110% ли ва 120% ли эритмалардан фойдаланилди. Эритмалар концентрациялари ўсиб бориши кетма-кетлигида таҳлил қилинди. Тайёрланган эритмаларнинг оптик зичликлари аниқланди. Аниқланган оптик зичликларнинг эритмаларнинг назарий тайёрланган миқдорларига нисбатан калибрлаш графиги чизилди. Олинган натижалар асосида корреляцион коэффициент ҳисоблаб топилди.

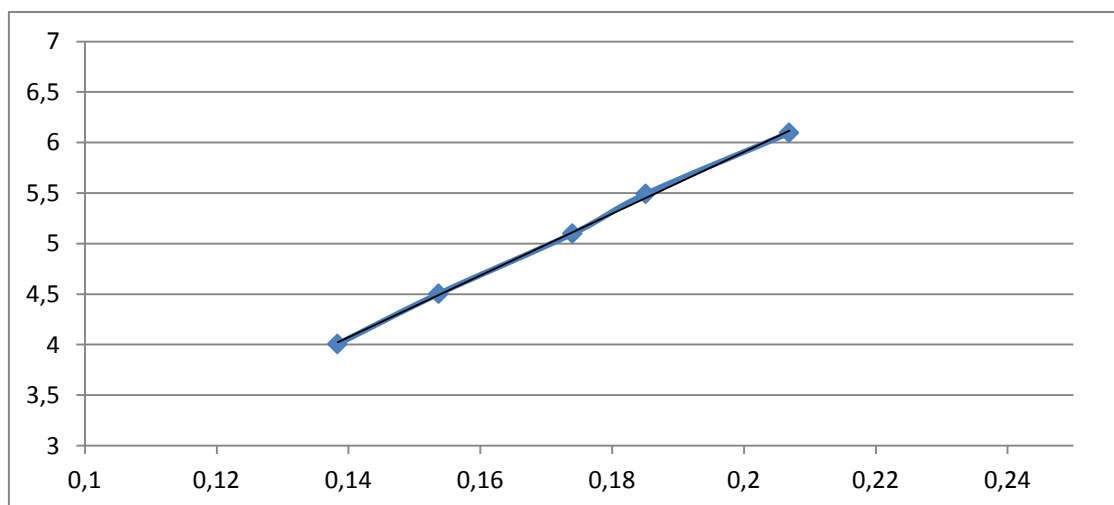
Чизиқлилики баҳолаш мезони: Таҳлил натижаларига асосланган ҳолда ҳисоблаб топилган корреляцион коэффиенти 0,99-1,01 оралиғида бўлиши керак.

13 - жадвал

Усул чизиқлилигини аниқлаш бўйича таҳлил натижалари

№	Нисбий тенглаштирилмалар, %	Назарий ҳисобланган концентрациялар, мкг/мл	Амалий тайёрланган концентрациялар, мкг/мл	Оптик зичликлар
1	80	4	4,006	0,13837
2	90	4,5	4,504	0,15372
3	100	5	5,098	0,17408
4	110	5,5	5,492	0,18512
5	120	6	6,096	0,20690

Олинган натижалар асосида эритмалар концентрациясининг улар таҳлилидан олинган спектрлардаги оптик зичликларига нисбати боғликлиги графиги чизилди. 13-жадвалда келтирилган натижалар асосида корреляцион коэффиент ҳисобланди. Бунда корреляцион коэффиент $R=0,999483$, калибрлаш эгрисининг оғмаси-0,03265, чизиқли боғланишнинг эркин аъзоси-0,007108 эканлиги аниыланди.



4 - расм. Усулнинг чизиқлилиги натижалари асосида чизилган график

Таҳлил натижалари асосида ҳисобланган корреляция коэффиенти 0,9995 га тенг бўлди ҳамда чизиклилик графигидан ҳам усул чизикли характерга эга эканлиги кўриниб турибди. Бу натижа чизиклилик мезони талабини қаноатлантиради.

Усулнинг аниқлилигини ўрганиш

Усулнинг аниқлилигини ўрганиш учун иккита тадқиқотчи томонидан алоҳида 80% ли, 100% ли ва 120% ли эритмалар (юқорида кўрсатилгани каби) тайёрланди. Тайёрланган ҳар бир эритма 3 мартадан миқдорий таҳлил қилинди. Таҳлил натижасида аниқланган новокаин гидрохлорид эритмаларнинг оптик зичликлари назарий миқдорларига солиштириш билан усулнинг аниқлилик даражаси баҳоланди.

Аниқлиликни баҳолаш мезони: Таҳлил натижасида аниқланган натижалар назарий миқдорларни 100% деб (ҳар бир эритма учун индивидуал равишда) қаралганда, 99% дан 101% гача бўлган оралиқда жойлашиши лозим.

Тикланганлик фоизини ҳисоблаш учун аниқ тортилган (0,2503г) дори моддасининг эритмасида қайд этилган оптик зичлик ($A=0,174$) 100% тенг деб олинди.

Қуйидаги жадвалларда усулнинг аниқлилигини баҳолаш борасида бажарилган таҳлиллар келтирилди.

14 -жадвал

Аниқлилик мезони натижалари (1 -тадқиқотчи)

№	Назарий тенглаштирмалар, %	Кўшилган миқдорлар, мкг/мл	Эритмаларнинг таҳлилда аниқланган оптик зичлиги	Аниқланганлик фоизи, %
1		4,008	0,138	99,28
2	80	4,008	0,138	99,28

3		4,008	0,138	99,28
1	100	5,168	0,181	100,78
2		5,168	0,181	100,78
3		5,168	0,181	100,78
1	120	6,003	0,207	99,23
2		6,003	0,207	99,23
3		6,003	0,207	99,23

15 - жадвал

Аниқлилик мезони натижалари (2-тадқиқотчи)

№	Назарий тенглаштирмалар, %	Қўшилган миқдорлар, мкг/мл	Эритмаларнинг тахлилида аниқланган оптик зичлиги	Аниқланганли к фоизи, %
1	80	4,011	0,139	99,71
2		4,011	0,139	99,71
3		4,011	0,139	99,71
1	100	5,011	0,175	100,46
2		5,011	0,175	100,46
3		5,011	0,175	100,46
1	120	6,004	0,207	99,185
2		6,004	0,207	99,185
3		6,004	0,207	99,185

Икки тадқиқотчиларнинг олиб борган таҳлиллари натижаларида аниқланган қайта тикланиш фоизи 99 - 101% оралиғида эканлиги кўриниб турибди. Бу ҳолат усулнинг аниқлик мезонига мос келишини тасдиқлайди.

Усулнинг такрорланувчанлигини ўрганиш

Усулнинг кейинги кўрсаткичи валидация талабларига биноан унинг такрорланувчанлигини ўрганишдир. Яратилган УБ - СФ усулининг бу кўрсаткичини баҳолаш мақсадида қуйидаги таҳлиллар бажарилди.

Текширилаётган эритмалардан 100% ли дея белгиланган концентрацияли намуна тайёрлаб олинди. Эритмалар 10 марта қайта текширилди ва олинган натижалар умумлаштирилиб қуйидаги жадвалда келтирилди.

Такрорланувчанликни баҳолаш мезони: Валидацияланаётган аналитик усул такрорланувчанлик кўрсаткичи бўйича қониқарли баҳоланиши учун ўтказилган бир нечта (кўп ҳолларда бу 10 марталик таҳлилдан ташкил топади) таҳлилдан олинган натижаларидаги нисбий стандарт четланиш 2% дан ортиб кетмаслиги керак.

16– жадвал

№	Тортим оғирлиги, г	Оптик зичлиги	Аниқланган микдор, %	Нисбий стандарт четланишS,%
1	0,2507	0,181	100,78	0.89
2	0,2507	0,181	100,78	
3	0,2507	0,181	100,78	
4	0,2507	0,182	101,33	
5	0,2507	0,181	100,78	
6	0,2507	0,181	100,78	
7	0,2507	0,182	101,33	
8	0,2507	0,181	100,78	
9	0,2507	0,181	100,78	
10	0,2507	0,181	100,78	

Бажарилган таҳлиллар натижаси усулнинг нисбий стандарт четланиши 2% дан ошмаслигини курсатиб турибди. Мазкур ҳолатда нисбий стандарт

четланиш 0,89% га тенг. Бу усулнинг такрорланувчан эканлигини исботлайди.

Усулнинг ишончлилигини ўрганиш

Ишлаб чиқилган УБ - СФ усулининг ишончлилик кўрсаткичини ўрганиш мақсадида УБ - спектрофотометрик усулдаги энг асосий таъсир этиши мумкин бўлган омилларни қисман ўзгартирилган ҳолатларда таҳлил олиб борилди, ҳамда бу шароитларда усулнинг қанчалик аниқ натижа бериши текширилди.

Ишончлилик мезони: усулнинг ишончлилиги тасдиқланиши учун аналитик таҳлил усулига таъсир этиши мумкин бўлган омиллар (бу турли аналитик усуллар учун фарқли бўлади. Масалан: рН муҳити, тўлқин узунлиги, эритувчиларнинг нисбати, индикаторлар миқдори, температура кабилардир) танлаб олинади ва уларнинг сезилар - сезилмас даражадаги ўзгаришларга нисбатан ўзгарувчанлиги баҳоланади. Танланган омиллар кичик даражада ўзгартирилганда натижалар назарий жиҳатдан чиқиши керак бўлган натижалардан 2% дан кўпга фарқланмаслиги даркор.

Бизнинг усулда асосий омил сифатида тўлқин узунлиги ва эритувчиларнинг нисбати танлаб олинди. Бу омиллар ўзгартирилган ҳолатда таҳлиллар ўтказилди. Натижалар 17- жадвалда келтирилди.

17– жадвал

№	Назарий миқдор, мкг/мл	Аниқланган оптик зичлик	Ўзгартирилган омил	Натижанинг фоиздаги ифодаси, %
1	5,001	0,181	290 нм	100,780
2		0,181		100,780
3		0,182		101,336
1	5,003	0,180	300 нм	100,223
2		0,180		100,223

3		0,180		100,223
1	5,002	0,181	0,1М НСІ	100,780
2		0,181		100,780
3		0,182		101,336
1	4,998	0,180	0,01М НСІ	100,223
2		0,180		100,223
3		0,181		100,780

Ишончлилики текшириш мақсадида ўтказилган тажрибалар натижалари ишлаб чиқилган усулнинг бу кўрсаткич бўйича талабга жавоб беришини тасдиқлади. Барча омиллар ўзгартирилишида олиб борилган таҳлиллар натижаларида назарий қийматдан четланиш 2% дан ошиб кетмади.

Усулнинг сезиш чегараси ва миқдорий таҳлил қила олиш чегарасини аниқлаш

Чизиқлилиқ кўрсаткичини аниқлаш борасида олиб борилган таҳлиллар асосида усулнинг сезиш (LOD) ва миқдорий таҳлил қила олиш (LOQ) чегараларини ҳисоблаб топиш мумкин. Бу қуйидаги формулалар ёрдамида ҳисобланади.

$$LOD = 3,3 \times (SD/b) = 3,3 \times (0,0009925/0,0365) =$$

0,1003мкг/мл бунда:

SD- калибрлаш эгрисининг стандарт

четланиши; b- калибрлаш эгрисининг оғмаси;

Усулнинг сезиш чегараси 0,1003 мкг/мл га тенг, бу натижа бизга текширилаётган наъмуналарда новокаин гидрохлоридни аниқлаш имконини беради.

$$LOQ = 10 \times (SD/b) = 10 \times (0,0009925/0,03265) =$$

0,304мкг/мл бунда:

SD- калибрлаш эгрисининг стандарт

четланиши; b- калибрлаш эгрисининг оғмаси;

Усулнинг миқдорий таҳлил қилиш чегараси 0,304мкг/мл га тенг, бу натижа бизга текширилаётган намуналарда новокаин гидрохлоридни миқдорийтаҳлил қила олиш имконини беради.

IV БОБ.ТАЖРИБА ҚИСМИ. ТОЗАЛАШ ЖАРАЁНИ ВАЛИДАЦИЯСИНИ ЎТКАЗИШ

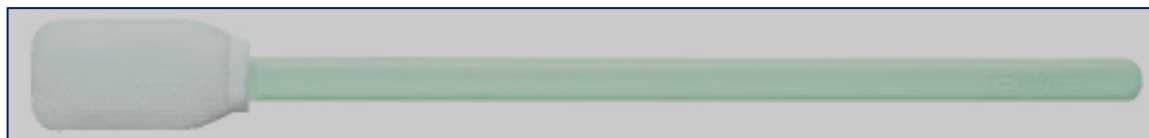
1. Ишлаб чиқариш ускуналаридан намуна олиш. Услуб ваэритувчини танлаш, аниқланиш унумдорлигини белгилаш.

Тозалаш жараёнларининг валидациясини ўтказиш (новокаин гидрохлорид препарати мисолида) кетма-кетлиги қуйидаги тартибда олиб борилди.

- Дастлаб намуналар олиш услуби ва эритувчи танланди;
- Олинган намуналарда текширилувчи модданинг аниқланиш унумдорлиги ўрганилди;
- Намуна олинадиган нуқталар белгилаб олинди;
- Валидациялаш талабларига асосан кетма-кет чиқарилган учта маҳсулот сериясидан сўнг керакли намуналар олиниб УБ СФ усулида текширилди.
- Натижалар асосида тозалаш жараёнлари баҳоланди.

Суртма намуналарни олишда экстракцияловчи сифатида хлорид кислотанинг 0,1М эритмаси танланди.

Намуналарни олиш учун қуйидаги расмда келтирилган махсус суртма олиш таёкчаларидан фойдаланилди.

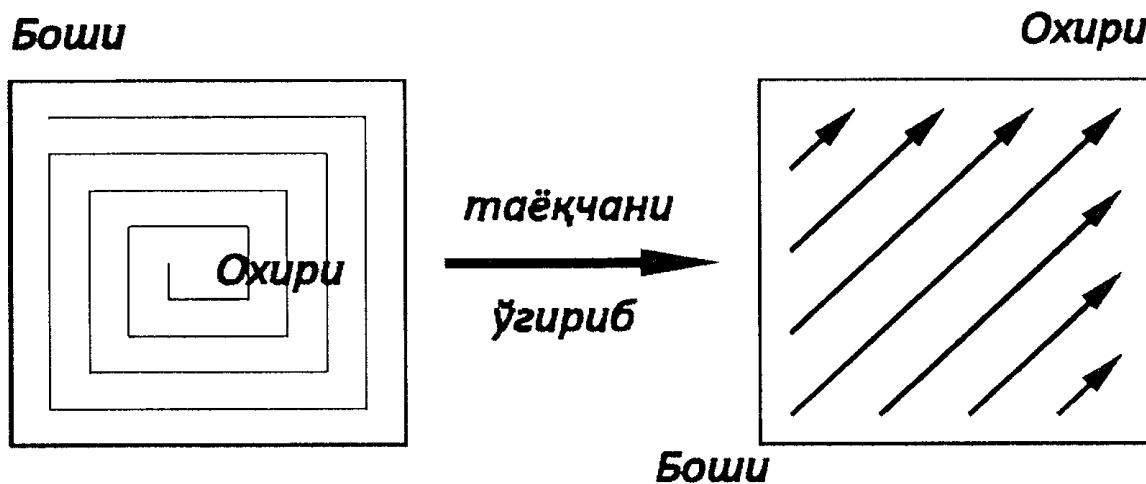


5 - расм. Суртма олиш учун махсус таёкча

Бу таёкчаларнинг афзаллиги пахта тампон кисмининг икки томони япалок шаклда эканлиги булиб, у суртмаларни олиш да белгиланган юзани купрок ва туликрок коплаб олади. ПБ'нинг билан бирга битта юзадан икки марта намуна олиш имконини

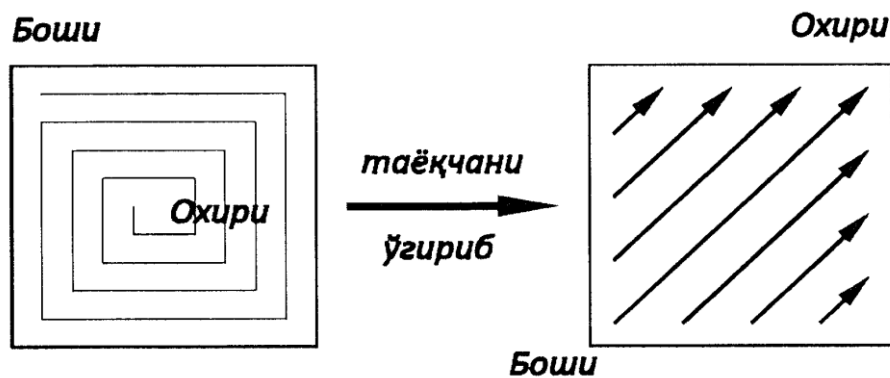
беради. Бу юзадаги колдикни туликрок узлаштириш имкониятини тугдиради.

Объект юзаларидан намуналар олиш услубии танлаш учун таклиф килинган икки усулда намуналар олиниб улар экстракцияланди (бир неча мартаба 3 млдан эритувчи кушиб, 1 дакикадан ультра товуш частотали сув хаммомида ушлаб турилди). Жамланган экстрактлар ишлаб чикилан УЪ спектрофотометрик усулда тахлил килинди ва натижалар асосида кайси усулнинг купрок максадга мувофик эканлиги бахоланди.



Юзанинг ичига томон

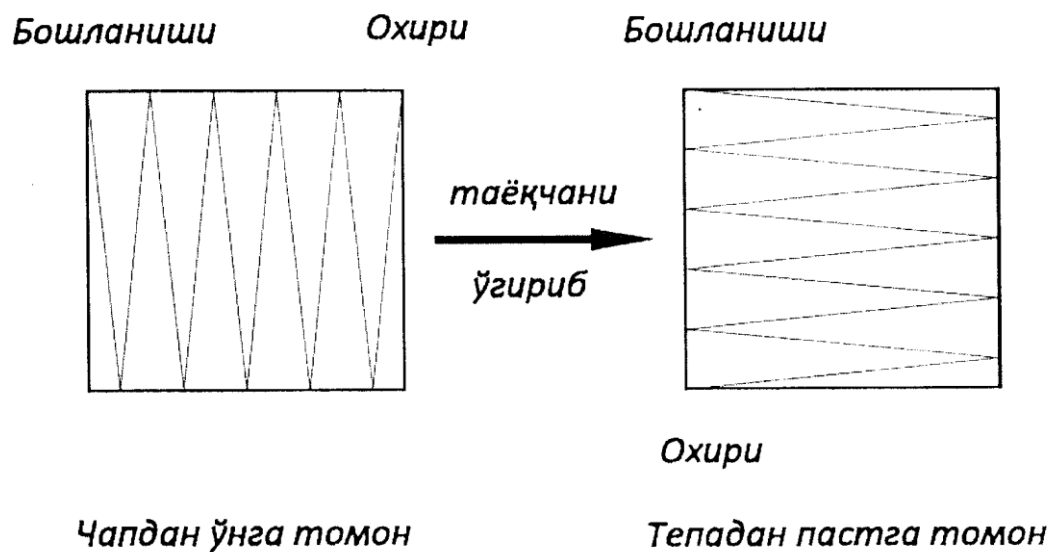
Диагоналига



Юзанинг ичига томон

Диагоналига

6 - расм. Намуна олиш усуллари (1 - усул)



7 - расм. Намуна олиш усуллари (2 - усул)

Икки усулда олинган намуналар таҳлилидан аниқланган натижалар кейинги жадвалда акс эттирилган.

18 - жадвал

№	Намуна олиш усули	Экстракция лаш сони	10дм ² юза га тарқатилган миқдор, мкг/мл	Таҳлилдан аниқланган миқдор, мкг/мл	Унумдо рлик фоизи, %
1	1 – усул	1	5,0	2,545	50,91
2		2	5,0	2,947	58,94
3		3	5,0	2,619	52,39
4		4	5,0	3,075	61,51
5	2 - усул	1	5,0	3,299	65,98
6		2	5,0	3,537	70,75
7		3	5,0	3,418	68,36
8		4	5,0	3,716	74,32

Жадвалда келтирилган натижалар кўрсатиб турибдики, 2-усулда намуна олиш ва уни 3 марта 3мл дан эритувчида 1

дақиқадан ультратовуш частотали сув ҳаммомида ушлаб туриш
кетма-кетлиги энг унумдор усул экан.

2. Ускуналардан суртма намуналарини олиш нуқталарини белгилаш

Ишлаб чиқариш ускуналаридан суртма намуналарини олиш нуқталари белгиланди. Бунинг учун дори препаратлари тайёрланаётган вақтда дори моддаларининг бевосита ва нисбатан яқинрок контактда бўладиган юзалар асос бўлди. Улар қуйидаги нуқталар этиб белгиланди.

✓ Дори моддаларини ўлчаш учун мўлжалланаган тарози юзаси;

✓ Дори субстанцияларини ўлчашда ишлатиладиган куракча;

✓ Дори субстанцияларини ўлчашда қўлланиладиган идиш;

✓ Дори препаратлари тайёрланадиган реакторнинг (300л ва 1500л) ички юзаси;

✓ Дори препаратлари тайёрланадиган реакторнинг (300л ва 1500л) қопқоққисмининг ички томони;

✓ Реактор (300л ва 1500л) оғиз қисмининг ён четлари;

✓ Дори препарати тайёрланган реакторнинг пол қисми;

Бундан ташқари реакторлар сув буғи ёрдамида ювилгандан сўнг олинган ювинди сувларда ҳам новокаин дори моддасининг қолдиқ миқдорлари ўрганилди.

3. Олинган намуналар таҳлили

Тозалаш жараёнлари валидацияси талабига асосан новокаин дори препарати ишлаб чиқарилгандан кейин тозалаш жараёнлари яқунлангач, юқорида белгиланган нуқталардан керакли намуналар олинди. Олинган намуналар 3мл эритувчи ёрдамида экстракция қилинди. Бу жараён 3 маротаба такрорланди. Учала экстракциядан олинган ажратмалар 10мл ҳажмли ўлчов колбасига жамланиб колбадаги эритма ҳажми эритувчи ёрдамида белгисигача етказилди. Тайёр экстракт 0,2 ўлчамли фильтрлар ёрдамида филтрланди ҳамда ишлаб чиқилган УБ СФ усули ёрдамида таҳлил қилинди.

Сув буғи ёрдамида бутун тизим ювилгандан кейин олинган ювинди сув эса тўғридан-тўғри 0,2ц ўлчамли фильтрлар орқали филтрланиб таҳлил қилинди.

Ҳар бир намунадан олинган спектрларда новокаин дори моддасининг оптик зичликлари (агар у мавжуд булса) аниқлаб олиниб, унинг ёрдамида намунадаги новокаин гидрохлорид субстанциясининг концентрацияси ҳисоблаб топилди.

19-жадвал

Олинган намуналар таҳлили (шартли олинган 1-серия)

Дори препаратининг серияси	Намунаолинган нуқталар	Оптик зичликлари	ИСНОптик зичлиги	Умумий меъёр	Меъёр(дм ²)	Аниқланган миқдор	Хулоса
Шартлиолинган 1-серия	1	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	2	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	3	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	4	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	5	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли

	6	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	7	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	8	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	9	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	10	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	Ю.С.*	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли

20-жадвал

Олинган намуналар таҳлили (шартли олинган 2-серия)

Дори препаратининг серияси	Намуна олинган нуқталар	Оптик зичликлари	ИСНОптик зичлиги	Умумий меъёр	Меъёр(дм ²)	Аниқланган миқдор	Хулоса
Шартли олинган 2-серия	1	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	2	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	3	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	4	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	5	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	6	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	7	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	8	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	9	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	10	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли

	Ю.С.*	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
--	-------	-------------	-------	------	--------	---	-----------

21-жадвал

Олинган намуналар таҳлили (шартли олинган 3-серия)

Дори препаратининг серияси	Намуна олинган нуқталар	Оптик зичликлари	ИСНОптик зичлиги	Умумий меъёр	Меъёр(дм ²)	Аниқланган миқдор	Хулоса
Шартли олинган 3-серия	1	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	2	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	3	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	4	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	5	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	6	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	7	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	8	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	9	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	10	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли
	Ю.С.*	аниқланмади	0,181	0,03	0.0075	-	Қоникарли

Юқоридаги жадвалларда қайд этилган натижалар шуни кўрсатиб турибдики, критик нуқталардан (қолдиқ миқдорлар сақланиб қолиши эҳтимоли юқори деб белгиланган) олинган намуналар таҳлил қилинганда уларнинг аксариятида новокаин гидрохлорид дори моддаси учрамайди. Новокаин субстанцияси аниқланган намуналарда ҳам унинг қолдиқ миқдорлари

белгиланган МАСО кўрсаткичларда юқори эмаслиги маълум бўлди.

Бу натижа мазкур ишлаб чиқариш корхонасининг тозалаш жараёнлари (новокаин гидрохлорид дори препарати ишлаб чиқарилгандан сўнг олиб бориладиган) амалда кутилаётган натижаларни тақдим этаётганлиги исботланди. Ишлаб чиқариш корхонасида ўтказилаётган тозалаш жараёнлари валидацияланди деб баҳоланди.

Ишлаб чиқилган СФ таҳлил усули тозалаш жараёнлариини баҳолаш учун олиб борилган валидания ишларида муваффақиятли қўллаиилди.

Хулосалар.

Илмий-тадқиқот ишини олиб боришда тўпланган маълумотлардан кўриниб турибдики, фармацевтик ишлаб чиқариш корхоналарида сифатли ва нисбатан зарарсиз дори воситаларини ишлаб чиқаришда ишлатилган ҳар бир жиҳознинг тозалик даражаси, унинг тегишли меъёрий техник ҳужжатлар асосида баҳоланганлиги жуда муҳим экан. Шу боис, бу жараён халқаро GMP талабларини ишлаб чиқариш корхонасига тадбиқ этишдаги асосий мезонлардан бири ҳисобланади.

GMP халқаро стандартлари талабига кўра фармацевтика ишлаб чиқариш корхоналарида бу стандарт талабларини бажаришнинг асосий шarti ҳар битта жараённинг стандарт талаблари асосида бажарилишидир. Бу жараёнлардан энг муҳимларидан бири жиҳозларни тозалаш жараёнидир. Тозалаш жараёнларини баҳолашда ҳар бир омилни ҳисобга олиш талаб этилади. Жумладан, дори моддасининг табиати, жиҳознинг тузилиши, тозалаш усули, намуна олиш усули, дори моддани таҳлил қилиш усули, усулнинг валидвцичланганлиги ҳамда тозалаш жараёнларининг валидацияланганлиги. Тадқиқот давомида юқорида санаб ўтилган омиллар мукамал ўрганилди ва энг оптимал шароит ва усуллар танлаб олинди.

Олиб борилган илмий изланишлар натижасида қуйидаги хулосаларга келинди:

✓ Ишлаб чиқариш корхонаси мисолида дори препаратининг МАСО миқдорлари (тозалаш жараёнлари валидациясини ўтказиш мақсадида) ҳисобланди.

✓ МАСО натижаларига асосланиб биринчи навбатда ўтказилиши керак бўлган тозалаш жараёни валидацияси

(новокаин гидрохлорид препарати ишлаб чиқарилгандан сўнг) аниқланди.

✓ Новокаин гидрохлорид дори моддасининг қолдиқ миқдорини аниқлаш учун таҳлил (ЮҚХ ва УБ - спектрофотометрик) усуллари ишлаб чиқилди.

✓ Ишлаб чиқилган таҳлил усулининг валидацион кўрсаткичлари баҳоланди.

✓ Валидацияланган усуллар ёрдамида ишлаб чиқариш корхонасининг тозалаш жараёнлари валидацияси ўтказилди ҳамда бу билан жараёнларнинг қониқарлилиги баҳоланди. Натижаларга асосланиб корхонада олиб бориладиган тозалаш жараёнини (новокаин гидрохлорид дори препарати ишлаб чиқарилгандан кейин) валидация талабларига жавоб беради.

Бу хулосалар умумлаштирилган ҳолда стандарт жараёнлар кўринишида фармацевтика ишлаб чиқариш корхонасида тадбиқ этиш учун тавсия қилинди.

I. Ўзбекистон Республикаси қонунлари

1. «Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида» Ўзбекистон Республикаси қонуни. (25.04.1997).
2. «Қалбакилаштирилган дори воситаларини Ўзбекистон Республикаси божхона худудига киритилишини олдини олиш тўғрисида»Ўзбекистон Республикаси қонуни. (04.09.2000 й).
3. Ўзбекистон Республикаси қонуни 25.05.2000 й. №71-11«Фаолиятнинг айрим турларини лицензиялаш тўғрисида».

II. Ўзбекистон Республикаси Президент фармонлари ва қарорлари, Вазирлар Маҳкамасининг қарорлари.

4. Бизнинг бош мақсадимиз-мамлакатни ривожлантириш ва аҳоли ҳаётини янада яхшилаш. Ўзбекистон Республикаси президенти Ислом Каримовнинг Вазирлар Маҳкамасидаги мамлакатнинг 2009 йилдаги ижтимоий–иқтисодий ривожланиши ва 2010 йил учун иқтисодий дастурнинг асосий босқичларига бағишланган доклади. (30.01.2010 й).
5. «2011 йилгача бўлган даврда фармацевтика тармоғи корхоналарини модернизация қилиш, техникавий ва технологик қайта жиҳозлаш Дастури тўғрисида» Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2007 йил 19 ноябрдаги ПҚ-731 сон қарори.
6. 2008 йил 15 июлдаги ПҚ-916-сонли «Инновацион лойиҳалар ва технологияларни ишлаб чиқаришга тадбиқ этишни рағбатлантириш борасидаги кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори.

III. Ўзбекистон Республикаси Президенти И.А. Каримовнинг асарлари

7. «Ўзбек ҳалқи ҳеч қачон ҳеч кимга қарам бўлмайди» И.А Каримов Т.13. «Ўзбекистон», 2005.-264 б.
8. Каримов И.А. Ўзбекистон Қуролли Кучларнинг 17 йиллик байрамига бағишланган мурожаат: 2009 йил 14 январ // Каримов И.А Ватанимизнинг босқичма-босқич ва барқарор ривожланишини

таъминлаш бизнинг олий мақсадимиз: 17 жилд. – Тошкент: Ўзбекистон, 2009.-119-120б.

IV. Асосий адабиётлар

9. International Conference Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures. Methodology. ICH-Q2B. Geneva. 1996.
10. Чуешев В.И. и др. “Промышленная технология лекарств”. Том 2. НФАУ, 2002.
11. Mead.W.J., “Maintenance its interrelationship with Drug Quality”, Pharm Eng7(3), 29-33 (1987).
12. Guidance for Industry. Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations. US FDA, September, 2004.
13. Касакин И. “Внедрение стандартов GMP и ISO”/Ремедиум.-2003. Январь-февраль. С.82-83.
14. Плетенова Т.В. и др. “Значение новых международных стандартов в государственных системах управления качеством лекарственных средств”/Фармацевтический журнал.-№3.-2003.-С.31-32.
15. Попов А.Ю., Мешковский А.П. «Система анализа риска (НАССР) как первый шаг в переходе к работе по правилам надлежащей производственной практики (GMP). Фарматека № 4, 2002, с. 62-64.
16. Федотов А.Е. Основы GMP. Производство лекарственных средств. – М.: Асинком, 2012.- 572с.
17. Эрмер Й., Миллер Д.М. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик, 1-е изд.: Пер. с англ. – М.: Группа компаний ВИАЛЕК, 2013.-512с.
18. Афолина Н.Д., Ерофеева Л.Н., Воронкина С.С. Разработка и валидация методики количественного определения клотримазола в лекарственных пленках для лечения отомикозов. ВЕСТН. МОСК. УН-ТА. СЕР. 2. ХИМИЯ, 2013.-Т.54.- № 1.-С.67-71.

- 19.Руководство ICH «Валидация аналитических методик. Содержание и методология» Q2 (R1) // Фармация, 2008.- №4.-С.3.
- 20.«Чистые помещения и технологические среды» научно-практический журнал, №1, январь-март 2013.
21. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В Юргеля, А.Л Младенцева, А.Б Бурдейна, М.А Гетьмана, А.А Малина. Москва, 2007. 57-с.
- 22.Писарев В.В,Валидация аналитических методов: практическое применение. // Фармацевтическая промышленность. - Москва, - 2008. - №1 -С. 18-20.
23. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / Гризодуб А.И. Леонтьев Д.А, Денисенко Н.Н, Подпрудников Ю.В. // Фармаком,- 2004,-№3.-С.3-17.
24. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств, подготовленное Федеральным союзом фармпроизводителей Германии (ВАН), Перевод Ж.И Аладышевой, О.Р Спицким. Научная редакция В.В Береговых, М: Изд-во Литера, 2008. -128с.
- 25.United State Pharmacopocia/ Validation of compendia methods. USP26-NF21 2003
- 26.Валидность методики определения компонентов препарата «Саливертин» / А.М. Савватеев, В.Л, и др./ Фармация. – Москва, - 2005. №3.С.11-15.
- 27.Арзамасцев А.П, Садчиков Н.П, Харитонов Ю.Я, Валидация аналитических методов. //Фармация - Москва, - 2006. - № 4. - С.8-13.
- 28.Попов А.Ю. Система анализа рисков. Как наиболее эффективно соответствовать требованиям GMP? Чистые помещения и технологические среды, № 1, 2005, с.26.

29. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice, US FDA, September 2004.
30. Попов А.Ю. Система анализа рисков, Чистые помещения и технологические среды, № 1, 2004, с.30-32.
31. Попов А.Ю. Система анализа рисков. Опыт практического применения, Чистые помещения и технологические среды, № 2, 2004, с.30-31.
32. Попов А.Ю. Система анализа рисков. Биологический опасный фактор. Чистые помещения и технологические среды, № 4, 2004, с.22-25.
33. Попов А.Ю. Валидация – что, где, когда? «Чистые помещения и технологические среды», № 3 , 2003, с.34-37.
34. Попов А.Ю., Литовченко В.Г. Валидация проекта чистых помещений. Чистые помещения и технологические среды», № 3 , 2003, с.34-37.
35. Хербиг Э. Микробиологический мониторинг воздушной среды изолятора. Чистые помещения и технологические среды», № 3 , 2003, с.24-28.
36. EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products /comp. and ed. by Gert Auterhoff – 4 rev. ed –Aulendorf. ECV – Editio-Centor-Verl, 2002.
37. Уайт В. Технология чистых помещений. Основы проектирования, испытаний и эксплуатации. - М.: изд.»Клинрум», 2002, 304 с.
38. ISO14698-1:2003 Clean rooms and associated controlled environments- Biocontamination control-Part 1: General principles and methods.
39. ISO14698-2:2003 Clean rooms and associated controlled environments- Biocontamination control-Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data.
40. Попов А.Ю. Контроль биозагрязнений основывается на анализе рисков. Чистые помещения и технологические среды», № 2, 2004.

41. Guidance for Industry. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development manufacturing and Quality Assurance, cGMPs, US FDA, September, 2004.
42. Sharp J., Validation – How Much is Required? PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol.49, No. 3, /May-June/.
43. British Pharmacopoeia, Vol. 1, 1993, 365,611.
44. Cleaning validation Interpretation of the ICH guidelines for API, Sec-12.7, Cleaning Validation.
45. Constance J.A., “Why some dust control system Don’t work”, Pharm Eng., Jan-Feb, 24-26(1983).
46. Destin A. LeBlanc, “Cleaning Validation Technologies Technical Consulting Services” August 2002.
47. FDA, Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, 1993
48. Fourman, G.L. and Mullen, M.V., “Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations,” Pharm Technol. 17(4), 54-60 (1993).
49. Gary L. Pourman and Michael V. Mullen, “Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations, Pharmaceutical Technology International, Jun 1993.
50. Gerald K. McEvoy, Kathy Litvak, M.S., Olin H. Welsh, J., et al., AHFS Drug information, pub: American society of health-system pharmacists, 54, 2001.
51. Harder S.W., “The Validation of cleaning procedures”, Pharm. Technol. 8(5), 29-34 (1984).
52. Jenkins K.M., A.J. Vanderwielen, Ph.D., Cleaning validation an overall perspective in Pharmaceutical Technology, Apr 1994.
53. П.Б Воскресенский «Техника лабораторных работ» Москва, Химия, 1973г. 32-33с, 87-88с.
54. Л.Н Захаров «Техника безопасности в химических лабораториях» Ленинград, Химия, 1991г. 48-49с.

55. Жидкостная хроматография теоретические основы Дзержинск 1997
196с.
56. Аналитическая хроматография. К.И Сакодынский, В.В Бражников,
С.А Волков, В.Ю Зельвенский, Э.С Ганкина, В.Д Шатц, Москва,
Химия 1993г 464с.
57. Руденко С.А / Сорбционные и хроматографические процессы. 2010.-
Т.10 Вып.2 с, 223-230с.
- 58.Энштейн Н.А, Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в
фармацевтическом анализе (обзор) // Хим-фарм.журн.Москва, -2004-
№4-с, 40-55.
- 59.Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. - М.:Химия, 1989. -
С. 446-445.
60. Харитонов Ю.А. Аналитическая химия 2. — М.: Высшая школа, 2008.
- 559с.
- 61.А. Agilent in Pharmaceutical Analysis. Summary of e-Newsletters 17 and
18.
- 62.Pharmaceutical Applications with HPLC. / Solutions Guide. April 2000.
- 63.В.ВСорокин. Валидация аналитических методик. Москва, 2010г. 99с.
- 64.Townshend A.(ED)(1995) Encyclopedia of analytical science. Harcourt
Brace, London.
- 65.Кирхнер Ю. “Тонкослойная хроматография”. 2-х томах. М.:Мир.-
1981.Т.2.-523с.
- 66.Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва, 2008.
30с.
- 67.Motellier S. and Wainer.I.W.(1990) J.Chromatography. 365-373р.
- 68.Martin Dale, The extra pharmacopoeia, 20th edition, 86.
- 69.McCormick,P.Y. and Cullen, L.F., in pharmaceutical Process Validation,
2nd Ed. Edited by I.R. Berry and R.A. Nash, 319-349 (1993).

70. Pharmaceutical Inspection Convention Draft Document, Recommendations on Validation, Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation and Cleaning Validation, 1998.
71. Rodehamel J., "Cleaning and Maintenance", Pgs 82-87, University of Wisconsin's Control Procedures in Drug Production Seminar, July 17-22, 1966, William Blockstein, Editor, Published by the University of Wisconsin, L.O.C. #66-64234.
72. Smith J.A., "A modified Swabbing Technique for Validation of Detergent Residues in Clean – in place systems", Pharm. Technol. 16(1), 60-66 (1992).
73. USP 25 & NF 2002, 54.

V. Қўшимча адабиётлар

74. Ўзбекистонда фармацевтика фаолияти. I, II, III т. Проф. А.Н. Юнусхўжаев тахрири остида. Ибн Сино. - 2001, -2003 й.
75. D/Sriram., P.Yogeswari. edicinal chemistry/ Pearson education. India, 2007/466p.
76. European Pharmacopoeia. 3rd Edition.-Strasbourg: council of Europe, 1997.
77. Государственная фармакопея Российской Федерации XII часть 2 Москва 2007 599-600 с.
78. Agilent in Pharmaceutical Issue 1, winter 2002 Analysis. P. 102p.
79. Operational qualification performance qualification for hplc instruments operating instructions © 2008 DIONEX 49p.
80. Agilent ICP-MS Journal. August 2013 - Issue 54.
81. Петрухин О.М. Аналитическая химия. Химические методы анализа Москва 1993г 67-68с.
82. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан от 11.10.2000г. №393 «О дополнительных мерах по привлечению иностранных инвестиций в создание совместных предприятий»;
83. Постановлений Кабинета Министров №349 от 22.06.2004 г и №183 от 29.08.2006 г «О мерах по внедрению на предприятиях систем

управления качеством, соответствующих международным стандартам»;

84. Постановлений Кабинета Министров №173 от 19.06.2009 г «О дополнительных мерах по расширению внедрения на предприятиях республики систем управления качеством, соответствующих международным стандартам»

85. Приложение к постановлению Кабинета Министров Республики Узбекистан от 21.11.2000г. №456 «Положение о проведении тендерных торгов по закупам сырья, материалов, комплектующих изделий и оборудования»;

86. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан от 05.12.2002г. №427 «О реализации мер по совершенствованию ввоза потребительских товаров в Республику Узбекистан»;

87. Постановление Узбекского агентства стандартизации, метрологии и сертификации, Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Государственного таможенного комитета Республики Узбекистан от 15.03.2003 г. №1202 «Об утверждении правил маркирования и таможенного оформления потребительских товаров, подлежащих обязательному маркированию на государственном языке»;

88. Постановление узбекского агентства стандартизации, метрологии и сертификации Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Государственного таможенного комитета Республики Узбекистан от 20.03.2003 г. №1202-1 «О внесении изменений и дополнений в правила маркирования и таможенного оформления потребительских товаров, подлежащих обязательному маркированию на государственном языке»

89. Статья, Салихов Ш. и др. Доклад Центра экономических исследований «Стратегия развития фармацевтической промышленности Узбекистана» 2014г.

90. Овчаров Е. Г «Мировая фармацевтическая промышленность: Современное состояние и тенденции развития в условиях Глобализации»// Диссертация.2014г.
91. Лицензирование в Европейском Союзе
92. Надлежащая производственная практика лекарственных средств/ Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П Безуглой - К.МОРИОН, 1999. – 896с.

VI. Даврий нашрлар ва статистик тўпламлар ҳамда ҳисоботлар

- 93.Бобокамбарова Н.А., Абдуллабекова В.Н., Выбор условий методики ВЕЖХ для определения новокаина гидрохлорида. //Республиканская научно-практическая конференция “Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации”.- 2015.-С.13.
- 94.Бобокамбарова Н.А., Абдуллабекова В.Н., Разработка спектрофотометрической методики контроля чистоты оборудования на примере новокаина гидрохлорида//II Международная научно-практическая конференция «Наука и технологии в современном обществе». Уфа, 2015.-С.113.
- 95.Бобокамбарова Н.А., Абдуллабекова В.Н. Новокаин гидрохлоридни аниқлашда юпқа қатлам хроматография усулининг қўлланилиши//”Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига ва келажига” илмий амалий конференцияси. 2016 й. Б.106.
- 96.Бобокамбарова Н.А., Абдуллабекова В.Н.. Новокаин гидрохлорид миқдорини УВ-спектрофотометрик аниқлаш усулининг валидацияси.// Фармацевтика журнали.-2016.-№2.-Б.

VII. Интернет сайтлари

97. <http://www.chemweek.ru>
98. <http://www.standart.ru>
99. <http://www.ScieneLab.com>
100. <http://www.russian-chemistry.ru>
101. <http://www.standartgost.ru>
102. <http://www.vsegost.com>
103. <http://www.anchem.ru>
104. <http://www.anchem.ru>
105. <http://www.sudmed.ru>
106. <http://www.ema.europa.eu>
107. <http://www.baguzin.ru>
108. <http://www.4analytics.ru>
109. <http://www.diplomaster.ru>
110. <http://www.consultant.ru>
111. <http://www.rusnanoclimate.com>
112. <http://www.Gmp-club.com>
113. <http://www.prostokachestvo.ru>
114. <http://www.phct-service.ru>
115. <http://www.borimed.com>
116. <http://www.anchem.ru>
117. <http://www.diplomaster.ru>
118. <http://www.consultant.ru>
119. <http://www.pharmacovigilance2012>
120. <http://www.pqs.ru>
121. [www.labcompliance .com](http://www.labcompliance.com)