

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

БОБОЕВ ЗУФАР ДУРМАМАТ ЎҒЛИ

**ЙОД- β -ЦИКЛОДЕКСТРИН СУБСТАНЦИЯСИ ВА КАПСУЛА ДОРИ
ШАКЛИНИНГ СИФАТИНИ НАЗОРAT ҚИЛИШ УСУЛЛАРИНИ
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент- 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Бобоев Зуфар Дурмамат ўғли

Йод-β-циклодекстрин субстанцияси ва капсула дори шаклининг сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш..... 3

Бобоев Зуфар Дурмамат угли

Разработка методов контроля качества субстанции и капсульной лекарственной формы йод-β-циклодекстрина..... 21

Boboev Zufar Durmamat ogli

Development of quality control methods for the substance and capsule dosage form of iodine-β-cyclodextrin..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

БОБОЕВ ЗУФАР ДУРМАМАТ ЎҒЛИ

**ЙОД- β -ЦИКЛОДЕКСТРИН СУБСТАНЦИЯСИ ВА КАПСУЛА ДОРИ
ШАКЛИНИНГ СИФАТИНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШ УСУЛЛАРИНИ
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент- 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Far68 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертацияси Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:	Шарипов Аvez Тўймуродович фармацевтика фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Тиллаева Гулнора Урипбаевна техника фанлари доктори, профессор Азизов Олим Тохирович кимё фанлари номзоди, доцент
Етакчи ташкилот:	Мирзо Улугбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2022 йил «6» апрел соат 15⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+998)71 256-37-38; факс: (+998) 71 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz)

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (31 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+998)71 256-37-38;

Диссертация автореферати 2022 йил « 14 » март кuni тарқатилди.
(2022 йил « 14 » март даги 31 рақамли реестр баённомаси).



К.С. Ризаев

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

Ё.С. Кариева

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

Ф.Ф. Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти эксперт комиссиясининг 2017 йилдаги «Йод танқислиги касалликларини баҳолаш ва уларни олдини олишни мониторинг қилиш» ҳисоботида йод танқислиги глобал соғлиқни сақлаш муаммоси сифатида қайд этилиб, дунёдаги 2 миллиардга яқин одамни қамраб олгани таъкидлаб ўтилган. Шу муносабат билан йод сақловчи дори воситалар ассортиментини кенгайтириш, уларни таҳлил қилишнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш, фармакотерапевтик изланишлар натижаларига асосан самарадорлигини исботлаш борасидаги тадқиқотларни амалга ошириш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда дунё миқёсида циклодекстринларни қўллаб, йод танқислигини олдини олиш ва даволашда қўлланиладиган самарали йод сақловчи дори воситаларни олиш, стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада йоднинг супрамолекуляр комплексларини синтез қилиш учун оптимал шароитини танлаш, тозалаш, уларнинг асосидаги турли дори шаклларини ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш, самарадорлигини баҳолаш, сақланиш муддатини белгилаш, тиббиёт амалиётига татбиқ этишга қаратилган тадқиқотларга аълоҳида эътибор берилмоқда.

Республикада бугунги кунда аҳолини ҳалқаро талабларга мос келадиган оригинал, сифатли, безарар, юқори терапевтик фаолликга эга, сақланиш даврида турғун бўлган дори субстанциялари, препаратлар, тиббий буюмлар ҳамда тиббий техника билан таъминлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг тўртинчи йўналишида «Мамлакатда ишлаб чиқариладиган дори-дармон ва тиббиёт воситаларининг улушини 80 фоизга етказиш...»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада, фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, импорт ўрнини босувчи оригинал дори воситаларни ишлаб чиқиш, маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналарга татбиқ этиш, уларни сифатини таъминлаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» қарорлари, Вазирлар Маҳкамасининг 2019 йил 18 сентябрдаги 788-сон «Фармацевтика соҳасига зарур амалиётлар (GxP) талабларини жорий этиш бўйича қўшимча

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

чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Биологик фаол моддаларни самарадорлигини яхшилаш, эрувчанлиги ошириш ва заҳарлигини камайтириш мақсадида циклодекстринлар билан супрамолекуляр бирикмалар олиш, уларни структуравий, физик-кимёвий ва биологик хусусиятларини ўрганиш бўйича республикамизнинг олимлари С.Н.Аминов, А.Н.Юнусходжаев, Б.Т.Ибрагимов, С.А.Саидов ва Х.Ҳамидовлар илмий изланишларни олиб боришган.

Йод сақловчи супрамолекуляр бирикмаларни синтези, тадқиқи, фармакологик фаоллигини ўрганиш ва сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш бўйича дунё миқёсида бир қатор олимлар, жумладан М.К.Grachev, М.Polumbryk, V.Kravchenko, I.A.Senyushkina, J.M.Lehn, M.L.Bender, J.Szejtli, L.Szente, M.E. Davis, A.Narada, J.L.Atwood, J.W.Steed кабиларнинг илмий изланишлари аҳамиятлидир.

Бироқ ушбу соҳада кўплаб изланишлар олиб борилганига қарамасдан, йод ва β-циклодекстрин супрамолекуляр бирикмасини сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш ва тироид фаоллигини аниқлаш, унинг асосида дори воситалар ишлаб чиқиш бўйича илмий изланишлар бугунги кунга қадар олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» илмий-тадқиқот ишлари режаси ва № И-СС-2017-6-7 «Йод-β-циклодекстрин субстанцияси ҳамда капсула дори шаклини олиш технологиясини ўзлаштириш ва ишлаб чиқаришга тайёрлаш» номли инновацион лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади йод танқислигида қўлланиладиган йод-β-циклодекстрин субстанциясини синтез қилиш, стандартлаш ва унинг асосида олинган капсула дори шаклининг сифат назорати усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

йоднинг β-циклодекстрин билан супрамолекуляр бирикмасини синтез қилиш шароитларини ўрганиш ва олинган субстанцияни тозалаш;

йод-β-циклодекстриннинг сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш ва тегишли меъёрларни белгилаш;

«Бетайодекса» капсулаларининг сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш;

йод-β-циклодекстрин субстанцияси ва «Бетайодекса» капсулаларининг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатларини белгилаш;

йод-β-циклодекстрин ва «Бетайодекса» дори воситалари миқдорий таҳлили учун ишлаб чиқилган усулларнинг сезгирлиги, аниқлиги ва тўғрилигини аниқлаш;

тадқиқот натижаларини умумлаштириш ва улар асосида тавсия этилаётган дори воситалари учун меъёрий ҳужжатлар лойиҳаларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида йод, калий йодид, β-циклодекстрин моддалари, йод-β-циклодекстрин субстанцияси ва унинг асосида олинган «Бетайодекса» капсулалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети йод-β-циклодекстрин субстанциясини синтез қилиш, унинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш, субстанция ҳамда «Бетайодекса» капсулалари сифатини назорат қилиш билан боғлиқ масалаларни ҳал қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар жараёнида юқори самарали суюқлик хроматография (ЮССХ), инфрақизил спектроскопия (ИК), кукунли рентген дифрактометрия (КРД), спектрофотометрия (СФ), шунингдек, аналитик кимё ва фармацевтик таҳлилнинг анъанавий усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор йод-β-циклодекстрин супрамолекуляр бирикмасини олиниш усули ҳамда субстанциянинг кукунли рентген дифрактометрик ва дериватографик таҳлил натижалари асосида таркиби ва хоссалари аниқланган;

биринчи марта йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги умумий йод миқдорини аниқлаш учун юқори самарали суюқлик хроматография ҳамда спектрофотометрик усуллар ишлаб чиқилган;

йодни аниқлашнинг ЮССХ ва СФ усуллари хусусийлик, танланганлик, чизиклилик, пайқаш чегараси, миқдорий аниқлаш чегараси, тўғрилиқ, тақрорланувчанлик каби валидацион кўрсаткичлар бўйича валидацияланган;

йод-β-циклодекстрин сақлаган янги оригинал «Бетайодекса» препарати сифатини назорат қилишнинг назарий асосланган усуллари ишлаб чиқилган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

йоднинг β-циклодекстрин билан супрамолекуляр бирикмасини синтез қилишнинг қулай шароитлари аниқланган;

йод-β-циклодекстрин ва «Бетайодекса» капсулаларининг тироид стимулловчи фаоллиги ва безарарлиги исботланган;

йод-β-циклодекстрин ва «Бетайодекса» капсулаларининг сақланиш шароити ва яроқлилик муддати аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишонччилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий физик-кимёвий, статистик ва фармакологик таҳлил усуллардан, шунингдек, натижаларни статистик ишлашда дисперсияли таҳлил қилинганлиги (ANOVA), Вилкоксон-Манн-Уитнининг U-мезони,

Стюдентнинг t-мезонларидан ва олинган маълумотларни қайта ишлаш усулларидан (Excel, GraphPad Prism) фойдаланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти йод ва β -циклодекстрин асосида тироид стимулловчи таъсирга эга субстанциясини олиш ҳамда йод- β -циклодекстрин ва «Бетайодекса» дори воситаларини стандартлаштиришнинг замонавий физик-кимёвий таҳлил усулларини ишлаб чиқишни илмий асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти йод- β -циклодекстрин субстанцияси ва «Бетайодекса» капсулалари учун «Remedy Group» МЧЖ ҚҚ билан ҳамкорликда корхона фармакопея мақолалари ишлаб чиқилганлиги ҳамда «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланиб, тиббиёт амалиётига татбиқ этилганлиги билан изоҳланади, уларнинг тасдиқланганлиги йод танқислигида қўлланиладиган импорт ўрнини босувчи дори препаратлари ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Йод- β -циклодекстрин субстанцияси ва капсула дори шаклининг сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Йод- β -циклодекстрин» субстанцияси учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-22175941-4178-2020). Натижада йод сақловчи дори препаратларни ишлаб чиқариш имконини берган;

«Бетайодекса» капсуласи учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-22175941-4296-2020). Натижада маҳаллий йод сақловчи дори препаратлар ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

«Йод- β -циклодекстрин» субстанцияси ва «Бетайодекса» капсулалари «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан рўйхатдан ўтказилган ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (DV/M 03514/09/20 ва DV/M 03630/11/20). Натижада тироид стимулловчи таъсирли безарар дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) даражасини олиш учун асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 4 та республикада ва 1 та хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, 4 та боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 95 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган², муаммонинг ўрганилганлик даражаси, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Йод танқислиги**» касаллигида қўлланиладиган **йод сақловчи дори воситаларининг ҳозирги ҳолати, муаммолар ва ечимлар**» деб номланувчи биринчи бобида йод танқислиги касаллигининг келиб чиқиш сабаблари, олдини олиш ва даволашда қўлланиладиган дори воситалари ўрганилган, таркибида йод сақловчи дори воситаларининг камчиликлари, бу камчиликларни бартараф этиш имкониятлари келтирилган. Шунингдек, бу бобда Ўзбекистон Республикаси Давлат реестрига киритилган таркибида йод сақловчи дори воситалари ҳақида маълумотлар берилган бўлиб, бу дори воситаларининг хорижий, МДХ давлатлари ва республикамиз ишлаб чиқарувчиларига тўғри келадиган ҳиссаси ёритилган.

Иккинчи боб «**Тадқиқотларни ўтказишда ишлатиладиган асбоб-ускуналар, услублар ва хомашёлар**» деб номланилган, бунда дастлабки хомашёлар, уларнинг физик-кимёвий хоссалари, йод-β-циклодекстрин синтез шароитлари, олинган модда идентификациясида қўлланилган замонавий асбоб-ускуналар, услублар каби маълумотлар ёритилган.

Йод-β-циклодекстрин субстанциясини синтез қилишнинг оптимал шароитларини танлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Комплекс ҳосил бўлиш шароитларини танлаш бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари

№	β-ЦД ва J ₂ :KJ (1:10) нинг масса нисбатлари	Ҳарорат, °С	Синтез давомийлиги, соат	Маҳсулот унуми, %
1	6,5:11	20	5	65,6
2	6,5:11	25	5	83,8

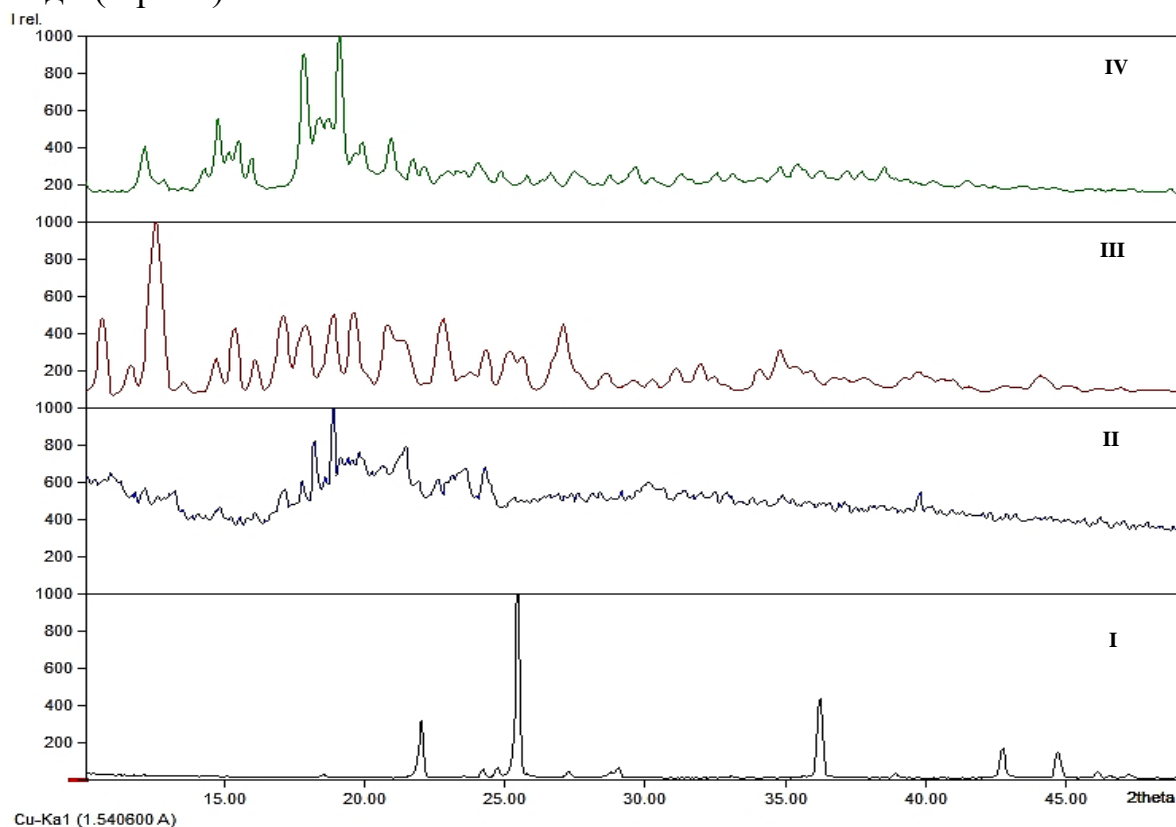
² Муаллиф Тошкент фармацевтика институтининг профессори, кимё фанлари доктори, Ўзбекистон фан арбоби С.Н. Аминовга (1938-2020 йй.) диссертация ишини бажарилишида яқиндан кўрсатган ёрдами учун ўзининг самимий миннатдорчилигини билдиради.

3	6,5:11	30	5	74,1
4	6,5:11	35	5	70,4
5	6,5:11	40	5	68,0
6	6,5:11	45	5	47,3

1-жадвалдан кўришиб турибдики, реакция аралашма ҳарорати ортиб бориши билан, йод-β-циклодекстрин унуми ортиб бормоқда. Лекин, ҳарорат 25°C дан ошиши маҳсулот унуми камайишига олиб келади. Шундай қилиб, йод-β-циклодекстрин синтези магнитли аралаштиргичда 250 айланиш/дақиқа тезликда 5 соат давомида, 25°C ҳароратда олиб бориш кераклиги ва бунда маҳсулот унуми 83,8% ни ташкил этиши аниқланди.

Синтез натижасида ҳосил бўлган йод-β-циклодекстрин молекуласидаги ўзгаришлар кукунли рентген дифрактометрик таҳлил (КРД) ёрдамида ўрганилган.

КРД таҳлил комплекс ҳосил бўлишини ўрганишнинг энг яхши усулидир. Мезбон ва меҳмон молекулалар орасида комплекс ҳосил бўлиши, аниқ геометрик алоқалар ўрнатилиши ва ўзаро таъсирларни ўрганиш учун КРД таҳлилдан фойдаланилади. Бошланғич маҳсулотлар, уларнинг механик аралашмалари ва ҳосил бўлган комплексларнинг КРД дифрактограммалари олинди (1-расм).



1-расм: Бошланғич маҳсулотлар, уларнинг механик аралашмалари ва ҳосил бўлган комплексларнинг КРД дифрактограммалари. I. Йод ва калий йодиднинг механик аралашмаси КРД дифрактограммаси; II. Калий йодид, йод ва β-циклодекстринларнинг ўзаро механик аралашмаси КРД дифрактограммаси; III. β-циклодекстриннинг КРД дифрактограммаси; IV. Йод-β-циклодекстрин комплексининг КРД дифрактограммаси.

Синтез жараёнида қўлланилган йод ва калий йодиднинг механик аралашмаси КРД дифрактограммасида 22,02, 25,46 ва 36,20 2θ қийматларида юқори интенсивликдаги ўзига хос дифракция чўққилари кузатилди (1-расм, I). Ушбу дифракция чўққиларини йод- β -циклодекстрин дифрактограммасида ҳам кузатиш мумкин, лекин интенсивлиги анча паст. Калий йодид, йод ва β -циклодекстринларнинг ўзаро механик аралашмаси КРД дифрактограммаси бошқа намуналарникидан фарқ қилиб, кўп дифракция чўққиларилари ноқаниқ ва бир-бирига қўшилиб кетган. Аммо 18,31, 18,96 ва 21,55 2θ қийматларида юқори интенсивликдаги ўзига хос дифракция чўққилари кузатилди (1-расм, II). Уларнинг учаласини ҳам β -циклодекстрин дифрактограммасида кўришимиз мумкин (1-расм, III), лекин йод- β -циклодекстрин дифрактограммасида уларнинг фақат иккитаси 18,96 ва 21,55 2θ қийматлардагиси мавжуд.

Мезбон молекуланинг КРД таҳлили дифрактограммаси дифракция чўққиларига бой бўлиб, 11,95, 14,53, 15,56, 17,62, 18,67, 20,77 ва 23,92 2θ қийматларида юқори интенсивликдаги ўзига хос дифракция чўққилари кузатилди (1-расм, III). Йод- β -циклодекстрин дифрактограммасида 14,88, 17,94 ва 19,19 2θ қийматларида юқори интенсивликка эга учта дифракция чўққиси, жумладан комплекс учун характерлиси 19,19 2θ да эканлиги аниқланди (1-расм, IV). Шунингдек, β -циклодекстрин молекуласининг КРД дифрактограммасидаги мавжуд айрим дифракция чўққилари: 11,95, 23,92 2θ йод- β -циклодекстрин дифрактограммасида кузатилмади.

Синтез қилиб олинган йод- β -циклодекстрин сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш диссертациянинг **«Йод- β -циклодекстрин субстанциясини стандартлаш»** деб номланган 3-бобида келтирилган.

Йод- β -циклодекстрин субстанцияси таркибидаги йод миқдорини аниқлашнинг УБ-спектрофотометрик усули ишлаб чиқилган. Йод- β -циклодекстрин таркибида йод – калий полийодид ҳолида эканлигини инобатга олиб, унинг миқдорий таҳлил усулини ишлаш талаб этилади. Йоднинг миқдорий таҳлилида қўлланиладиган усулларни назарий таҳлил қилиб чиқилса, йодометрик усул – натрий тиосульфат билан йоднинг ўзаро реакциясига асосланган. Бу усулни йод- β -циклодекстрин бирикмаси таркибидаги йодни миқдорини тўлалигича аниқлаб бера олмайди, сабаби унинг таркибидаги йоднинг бир қисми йодид иони кўринишида бўлади. Йоднинг миқдорий таҳлилида кенг қўлланиладиган усуллардан яна бири бу аргентометрик усулдир. Бу усулни йоднинг сувда эрийдиган тузларида кенг қўлланилади. Афсуски, йод- β -циклодекстрин сувда оз эрийди, шунингдек, ҳосил қиладиган суспензияси рангли. Субстанциянинг бу каби салбий кўрсаткичлари аргентометрик усулни қўллашга ҳалақит беради.

Йод- β -циклодекстрин субстанцияси таркибидаги йодни миқдорини аниқлаш учун, дастлаб супрамолекуляр бирикмани парчалаш, кейинги босқичда унинг таркибидаги йодид ионларини йодга айлантириш ва умумий йод миқдорини аниқлаш каби жараёнларни амалга ошириш талаб этилади. Йод органик эритувчиларда яхши эриб, рангли эритмалар ҳосил қилиши, бу

эритмалар УВ-спектрида ютилиш максимумлари бериши аниқланган. Йоднинг хлороформдаги эритмаси бинафша рангли бўлиб, 242 ва 511 нм тўлқин узунликларида ютилиш максимуми беради.

Супрамолекуляр бирикмани тўла парчалай оладиган ва унинг таркибидаги йодид ионларини юқори унум билан йодга ўткази оладиган реактив – концентранган сульфат кислота эканлиги тажрибалар орқали аниқланди.

Бунда супрамолекуляр бирикма парчаланиб, эритмага эркин йод ажралиб чиқди, уни хлороформга экстракциялаб ўтказилди. Ҳосил қилинган икки фазали системадан йоднинг хлороформдаги эритмаси ажраткич воронка ёрдамида ажратилди. Сўнгра йоднинг хлороформдаги эритмаси сувсиз натрий сульфат ёрдамида сувсизлантирилди ва қалинлиги 10 мм бўлган кюветада, нур ютиш соҳалари тадқиқ этилди. Йоднинг стандарт намунаси ва йод-β-циклодекстрин эритмаларининг УВ-спектрлари 242 ва 511 нм тўлқин узунлигида ютилиш максимуми бериши кузатилди. Супрамолекуляр бирикманинг спектридаги ютилишлар стандарт намуна спектридаги (2-расм) ютилишларга тўла мос келиши, супрамолекуляр бирикма таркибида йод борлигини кўрсатди.

Спектрдаги чўққилардан 511 нм тўлқин узунлигидаги чўққида нурнинг ютилиши юқори эканлигини кўришимиз мумкин. Шу сабабли микдорий таҳлил 511 нм тўлқин узунлигида амалга оширилди. Спектрофотометрда ўлчанган оптик зичлик қийматлари асосида препарат эритмасининг Бугер-Ламберт-Бер қонунига бўйсунуши ўрганилди. Бунинг учун йоднинг 5 хил: 120, 140, 160, 180, ва 200 мкг/мл концентрацияли хлороформдаги эритмаларининг оптик зичликлари ўлчанди ва йод концентрациясининг оптик зичликка боғлиқлик графиги тузилди (3-расм). Графикдаги йоднинг концентрацияси 120-200 мкг/мл бўлган оралиғида, концентрация ва оптик зичликнинг чизиқли боғлиқлигини кўриш мумкин.

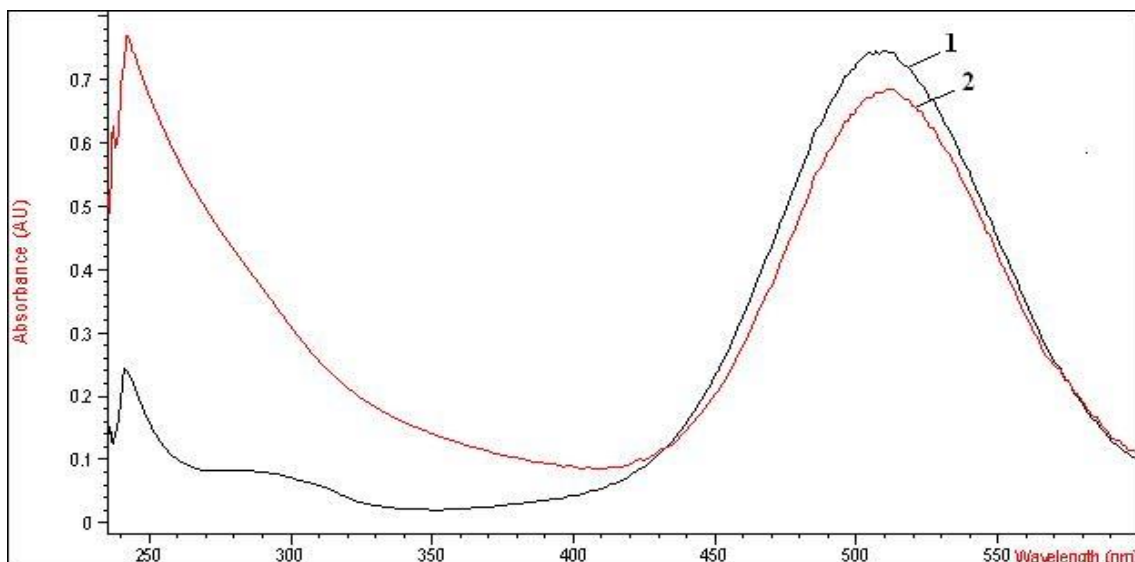
Олиб борилган тадқиқотлар натижасида йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги йод микдорини аниқлашнинг УВ-спектрофотометрик усули ишлаб чиқилди.

Супрамолекуляр бирикма таркибидаги йоднинг микдорини фоизларда куйидаги формула ёрдамида ҳисобланади:

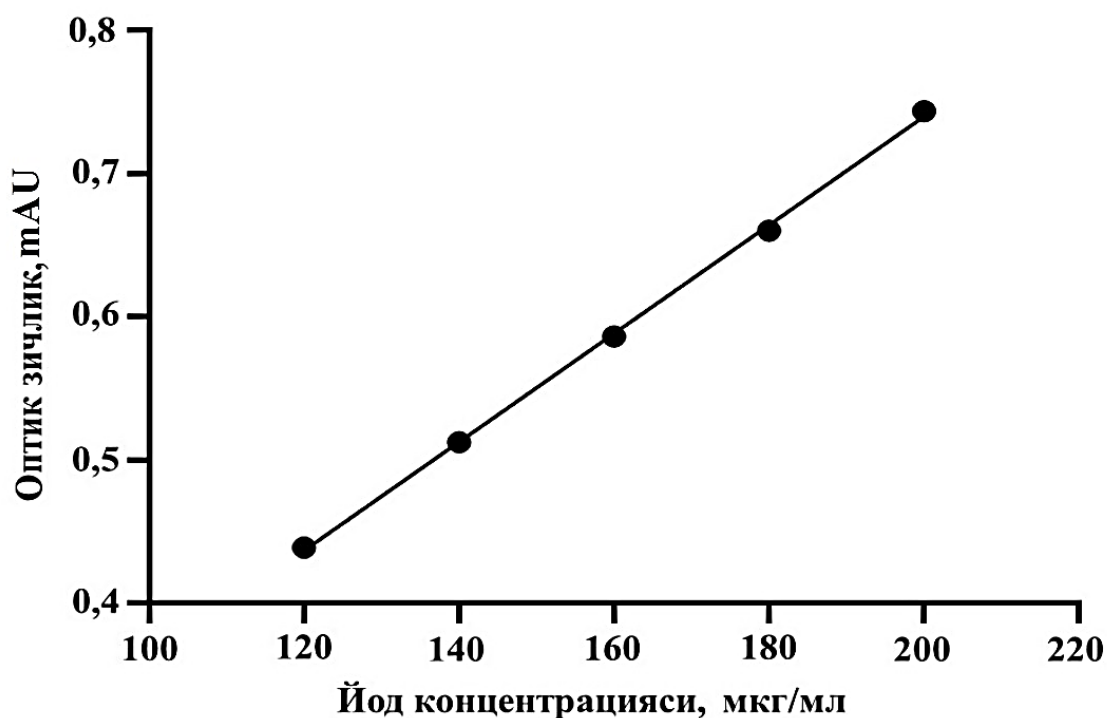
$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 20 \cdot 2 \cdot P \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 100}$$

бунда: X – субстанцияси таркибидаги йод микдори, %; D_1 – текширилувчи эритманинг оптик зичлиги; D_0 – стандарт намуна эритмасининг оптик зичлиги; a_1 – субстанция тортими, мг; a_0 – стандарт намуна тортими, мг; P – стандарт намунадаги йоднинг улуши, %.

Йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги йод микдорини аниқлаш натижалари 2-жадвалда келтирилди.



2-расм. Стандарт намуна (1) ва текширилувчи (2) намуна эртималарнинг УБ-спектрлари



3-расм. Йод концентрациясининг оптик зичликка боғлиқлик графиги

2-жадвал

Йод миқдорини аниқлаш натижалари

Тортим, мг	Оптик зичлик	Субстанция таркибидаги йоднинг миқдори, %	Метрологик тавсифи
9,7	0,68412	18,79	$\bar{X}=19,37\%$ $S^2=0,15393$ $S=0,39234$ $\Delta X=1,0907$
10,0	0,69871	19,57	
9,9	0,69883	19,58	

10,1	0,70274	19,79	$\Delta \bar{X}=0,4878$ $\varepsilon=2,91\%$ $\bar{\varepsilon}=1,30\%$
10,0	0,69992	19,14	

1-жадвалдан кўришиб турибдики, «Мезбон-мехмон» усулида олинган йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги йод миқдори спектрофотометрик усулда аниқланганда, субстанция таркибида 19,37% йод борлиги аниқланди. Тажрибанинг ўртача нисбий хатолиги 1,3% ни ташкил қилди.

Диссертациянинг 3.1.3-бўлимида субстанция таркибидаги йод миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усули баён қилинган.

Йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибига йод моддаси калий йодид билан бирикма ҳосил қилган ҳолда киритилган. Йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги умумий йод миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрик усули ишлаб чиқилган. Бу усул субстанция таркибидаги йодид ионларини йод молекуласига қадар оксидлаб, ҳосил бўлган йодни хлороформда экстракциялаб аниқлашга асосланган. Бу усулни субстанция асосида олинадиган дори шаклларида қўллаш бир мунча қийинчиликлар туғдиради. Йод миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усулини ишлаб чиқиш, йодни сувли муҳитда аниқлаш, субстанция асосида олинадиган капсула дори шаклини стандартлаштиришда қулайликлар келтириб чиқаради.

Субстанция таркибидаги умумий йод миқдорини ЮССХ усулида аниқлаш мақсадида молекуляр ҳолдаги йодни йодид ионига ўтказиш талаб этилади. Бунинг учун йод молекуласи натрий тиосульфат билан йодид ионига қадар қайтарилиш реакциясидан фойдаланилди. Натрий тиосульфат эритмаси йод-β-циклодекстрин молекуласини бузиб, молекуляр йодни йодид ионига қадар тўла оксидлаши тажрибалар ёрдамида аниқланди. Натрий тиосульфат билан йод молекулари ўртасидаги реакция унуми ўрганилди.

Реакция унумини ўрганиш. Субстанция таркибидаги эркин йоднинг натрий тиосульфат билан реакцияга киришиб йодид ионига ўтиш жараёни қанчалик тўлиқ боришини аниқлаш учун йод ва тиосульфат ионлари ўртасидаги реакция жараёни ўрганилди. Бунда йод ва натрий тиосульфат эритмалари эквивалент миқдорда аралаштирилиб хроматографияланди ва ҳосил бўлган йодид иони миқдори аниқланди. Йодни тўла йодид ионига ўтказиш мақсадида ортиқча миқдорда натрий тиосульфат эритмаси қўшилган ҳолда ҳам олинган эритмалар хроматографияланиб, реакция маҳсулотлари ўрганилди.

Аниқлаш услуби. 10 мл 0,1 моль/л йод эритмаси 100 мл ўлчов колбасига солиниб 20 мл тозаланган сув қўшилди. эритма рангсизлангунга қадар 0,1 моль/л натрий тиосульфат эритмасидан қўшилди. Сўнгра эритма белгисига қадар тозаланган сув билан етказилди. Ҳосил бўлган эритмадан 5 мл олиниб 50 мл ли ўлчов колбасига солинди ва белгисига қадар тозаланган сув билан етказилди (йодид иони миқдори тахминан 0,127 мг/мл). Олинган эритма таркибидаги йодид иони миқдори ЮССХ усулида аниқланди. Таҳлил натижалари 3-жадвалда келтирилди.

**Йоднинг натрий тиосульфат билан реакцияси унумини аниқлаш
натижалари**

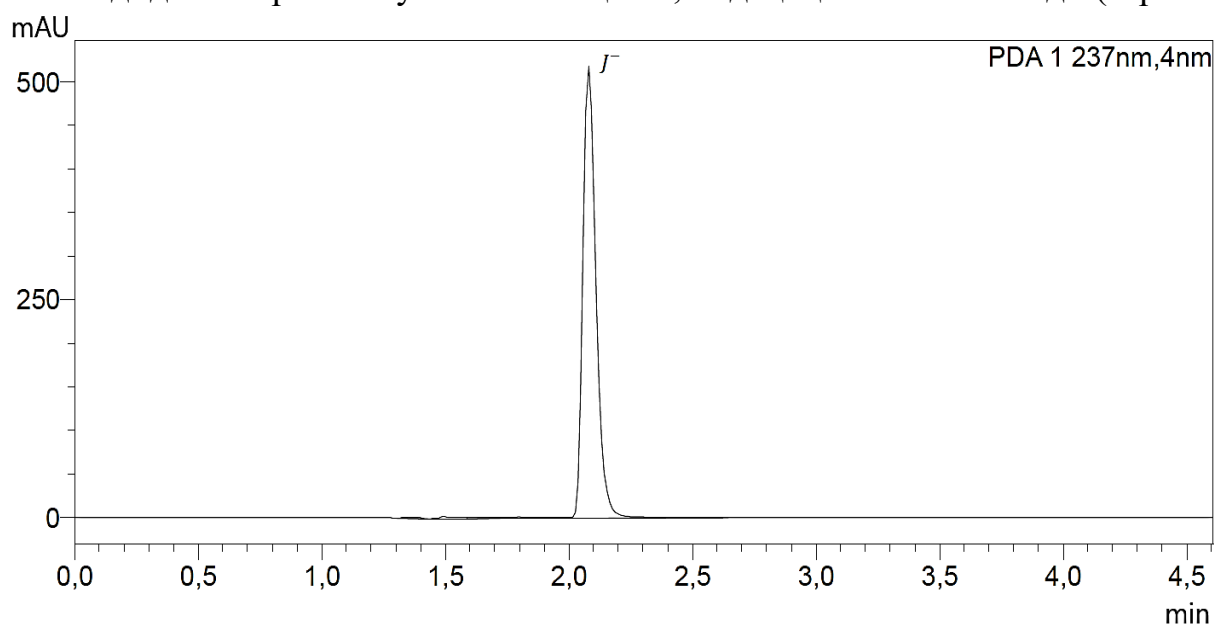
№	0,1 моль/л йод эритмаси ҳажми, мл (K=0,998)	Қўшилган натрий тиосульфат эритмаси ҳажми, мл (K=1,002)	Йод миқдори, мг/мл		Унум, %	Ўртача унум, %
			назарий	амалий		
1	10,0	10,0	0,12675	0,1258	99,25	99,56 ± 0,27
2	10,0	10,2	0,12675	0,1263	99,64	
3	10,0	10,5	0,12675	0,1259	99,33	
4	10,0	15,1	0,12675	0,1264	99,72	
5	10,0	20,0	0,12675	0,1266	99,88	

Йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги умумий йод миқдорини аниқлашнинг юқори самарали суюқлик хроматография усулининг шароитлари:

Хроматографик колонка: ZORBAX Eclipse Plus, C18, 150 мм х 4,6 мм, 3,5 мкм. Қўзғалувчан фаза: ҳажм бўйича 85% фосфатли буфер рН=7,0 (0,067 мол/л KH_2PO_4) ва 15% метанол аралашмаси. Аралашма рН муҳити фосфат кислота ёрдамида 3,0 га келтирилади. Фазанинг ҳар литрига 1,7 г тетрабутиламмоний гидросульфат қўшилади. Оқим тезлиги: 1 мл/дақ. Колонка ҳарорати: 40°C. Инъекция ҳажми: 20 мкл. Детектор: ДМД-детектор, 237 нм.

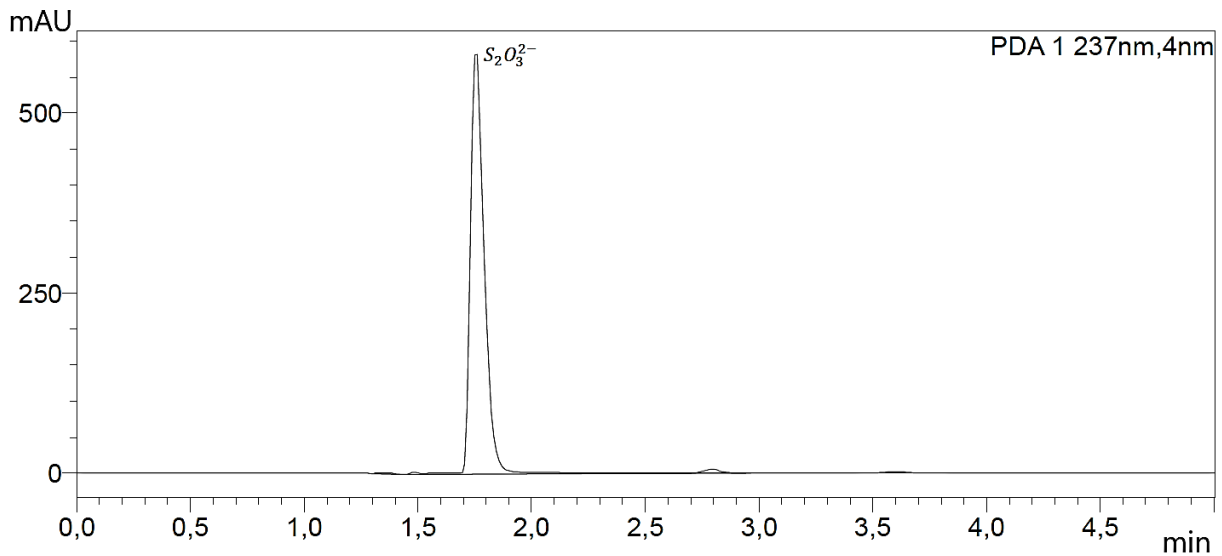
Стандарт намуна ва аниқланувчи модда эритмалари хроматографияланди. Олинган хроматограммалар 4-7-расмларда келтирилди.

Йодид ионларининг ушланиш вақти 2,12 дақиқани ташкил этди (4-расм).



4-расм. Калий йодид стандарт намунасининг хроматограммаси

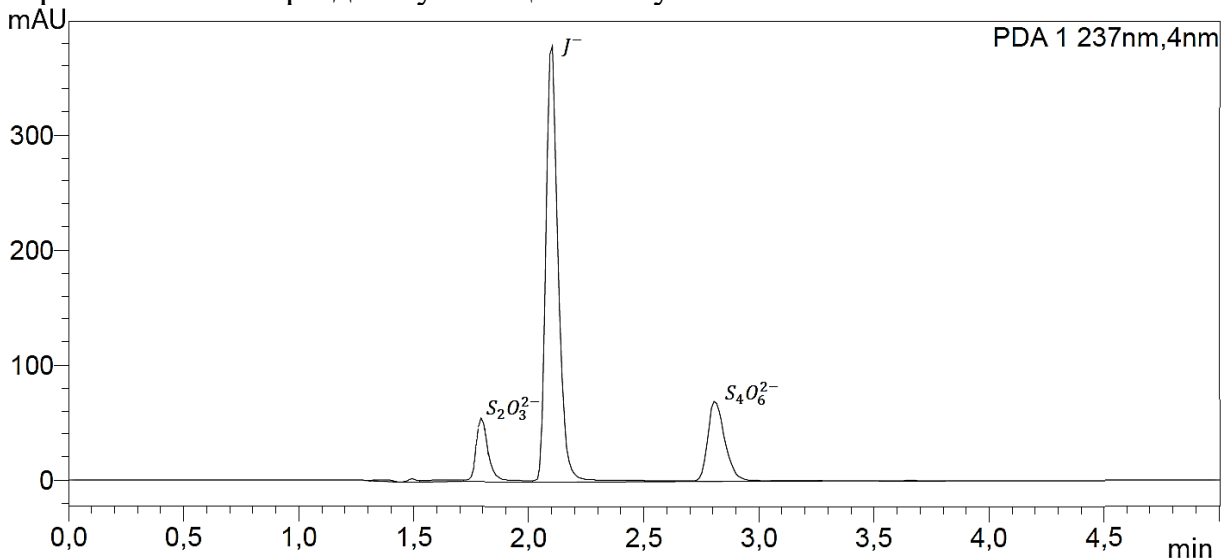
Натрий тиосульфат эритмаси хроматографияланганда унинг ушланиш вақти 1,78 дақиқани ташкил этди (5-расм).



5-расм. Натрий тиосульфат эритмасининг хроматограммаси.

Реакциянинг бошланғич маҳсулотлари таҳлил жараёнида ортиб қолган тақдирда, танланган қўзғалувчан ва қўзғалмас фазаларда ажралишини аниқлаш учун йод-β-циклодекстрин эритмасига ортиқча миқдордаги натрий тиосульфат қўшилди. Сўнгра ҳосил қилинган эритма хроматографияланди. Олинган натижалар 6-расмда ўз аксини топган.

Ушбу хроматограммада 3 та чўққи мавжуд бўлиб, улар 1,78, 2,12 ва 2,82 дақиқаларда кузатилди. Мазкур чўққилар стандарт намуналардаги чўққилар билан қиёсий солиштирилиб, улар мос равишда тиосульфат, йодид ва тетратионат ионлари деб хулоса қилиш мумкин.



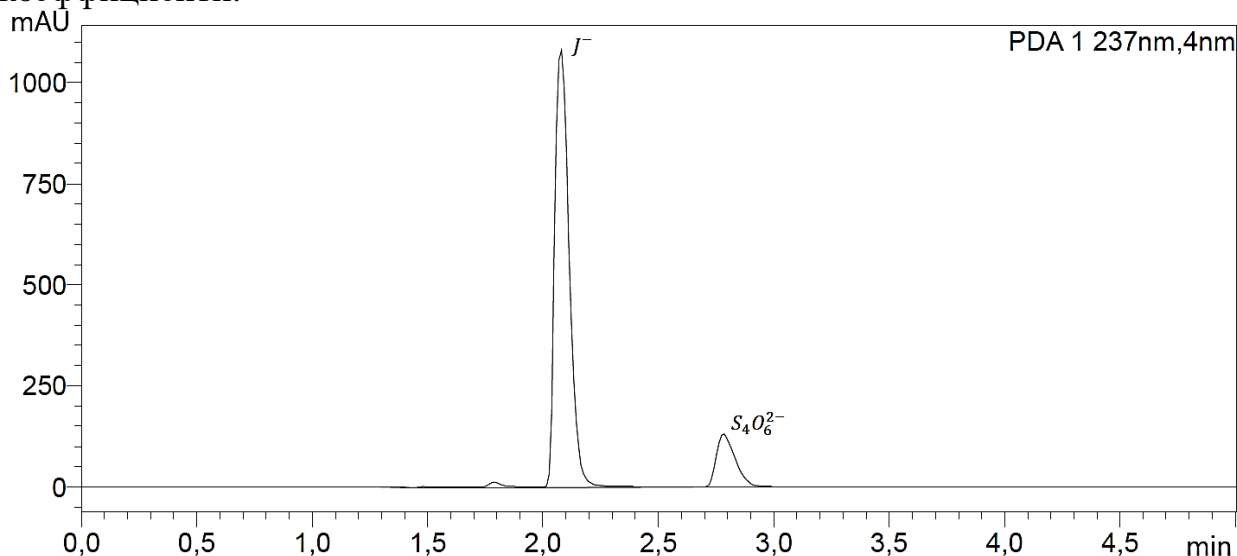
6-расм. Йод-β-циклодекстриннинг ортиқча миқдордаги натрий тиосульфат билан реакция аралашмаси хроматограммаси.

Хроматограммадаги ҳар бир модда чўққиларининг ушланиш вақтлари турличалиги, танланган шароитлар тўғрилигини, ушбу моддалар йодид ионларини идентификациялаш ва миқдорини аниқлашда ҳалақит бермаслигини кўсатади.

Стандарт ва аниқланувчи моддалар эритмалари 5 мартадан хроматографияланди. Субстанция таркибидаги умумий йод миқдори қуйидаги формула ёрдамида аниқланди:

$$X = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot 0,765 \cdot 1000}{S_0 \cdot C_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot 7,65}{S_0 \cdot C_1};$$

бунда: X – субстанция таркибидаги умумий йод миқдори, мкг/мг; S_1 – текширилувчи эритма хроматограммасидаги йодид иони чўққисининг баландлиги; S_0 – стандарт намуна эритмаси хроматограммасидаги йодид иони чўққисининг баландлиги; C_0 – стандарт намуна эритмаси концентрацияси, мг/мл; C_1 – субстанция эритмаси концентрацияси, мг/мл; P – стандарт намуна таркибидаги калий йодид миқдори, %; 0,765 – калий йодиддан йодга ўтиш коэффициентини.



7-расм. Йод-β-циклодекстриннинг эквивалент миқдордаги натрий тиосульфат билан реакция маҳсулотлари эритмасининг хроматограммаси.

Йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги йодид ионлари ва умумий йод миқдорини аниқлаш натижалари 4-5-жадвалларда келтирилди.

4-жадвал

Йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги йодид ионлари миқдорини аниқлаш

№	Тортим, г	Хроматограммалардаги йодид ионлари чўққисининг баландлиги, mAU	Субстанция таркибидаги йодид ионлари миқдори, %	Нисбий стандарт четланиш, %
1	0,0099	754002 ± 6667	7,88 ± 0,07	0,88
2	0,0099	756404 ± 9077	8,03 ± 0,10	1,20
3	0,0102	755549 ± 7322	7,92 ± 0,08	0,97
4	0,0105	755656 ± 11502	7,77 ± 0,12	1,52
5	0,0098	755650 ± 10327	7,81 ± 0,11	1,37

**Йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги умумий йод
миқдорини аниқлаш**

№	Тортим, г	Хроматограммалардаг и йодид ионлари чўқиси баландлиги, mAU	Субстанция таркибидаги умумий йод миқдори, %	Нисбий стандарт четланиш, %
1	0,0099	377259 ± 5870	19,91 ± 0,31	1,56
2	0,0099	376903 ± 4453	20,51 ± 0,24	1,18
3	0,0102	383274 ± 5519	19,61 ± 0,28	1,44
4	0,0105	371153 ± 7215	19,46 ± 0,38	1,94
5	0,0098	374972 ± 4798	20,07 ± 0,26	1,28

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги йодид ионлари ва умумий йод миқдори аниқлашнинг ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Ҳар бир таҳлил 5 маротабадан такрорланиб нисбий стандарт четланиш қийматлар аниқланди. Субстанция таркибида $7,81 \pm 0,1\%$ йодид ионлари, $19,91 \pm 0,3\%$ умумий йод борлиги аниқланди.

Ишлаб чиқилган миқдорий таҳлил усуллари хусусийлик, танланганлик, чизиклилик, қайтарилувчанлик, тўғрилиқ, аниқлилик каби валидацион кўрсаткичлар бўйича валидацияланган.

Шунингдек, мазкур бобда субстанциянинг йод-β-циклодекстрин субстанциясининг тироид стимуловчи фаоллиги ҳамда субстанциянинг яроқлилигини ўрганиш натижалари ҳам баён қилинган.

Олинган йод-β-циклодекстрин субстанциясининг тироид стимуловчи фаоллигини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари ҳам қисқача мазкур бобда келтирилган.

Диссертациянинг 4-боби «Бетайодекса» капсулаларини сифатини назорат қилиш усуллари ишлаб чиқишга бағишланган бўлиб, бетайодекса капсулаларининг сифатини назорат қилиш усуллари ишлаб чиқиш, капсулаларнинг сифат назоратини амалга ошириш, яроқлилик муддатини ўрганиш натижалари келтирилган. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида субстанция ва капсула дори шакли учун сифат меъёрлари белгиланиб, корхона фармакопоя мақолалари ишлаб чиқилган.

Капсулаларнинг миқдорий таҳлили унинг таркибидаги йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибига кирган калий йодид миқдорини аниқлаш бўйича амалга оширилган.

«Бетайодекса» капсулалари 5 хил намунадан таҳлил қилинган ва таркибидаги калий йодид миқдори ўрганилган (6-жадвал).

Миқдорий таҳлил натижаларидан келиб чиқиб, битта капсула сақлаган калий йодид миқдори капсула таркибида кўрсатилган миқдорга нисбатан $85,0\%$ дан $115,0\%$ гача бўлган нормалар белгиланган.

«Бетайодекса» капсулалари таркибидаги калий йодид миқдорини аниқлаш натижалари

№	Тортим, г	Хроматограммадаги йодид ионлари чўқиси баландлиги, mAU	Капсула таркибидаги умумий миқдори, мкг/капс	Нисбий стандарт четланиш, %
1	1,2386	421362 ± 2225	97,64 ± 0,87	0,89
2	1,2408	418059 ± 2352	98,93 ± 1,19	1,21
3	1,2415	425008 ± 1892	100,84 ± 1,24	1,23
4	1,2392	415944 ± 3057	97,02 ± 0,96	0,99
5	1,2422	422681 ± 2196	98,36 ± 1,20	1,23

Капсула таркибидаги умумий йод миқдори 5 та намуна учун ўртача 98,56±1,46 мг/капс (битта капсула сақлаган массага нисбатан 95,69±1,42%) эканлиги аниқланган.

«Бетайодекса» капсулаларининг сифат кўрсаткичлари, тегишли меъёрий хужжат (КФМ 42 Уз-22175941-4296-2020) талаблари асосида ўрганиш орқали олинган натижалар 7-жадвалда келтирилди.

«Бетайодекса» капсулалари сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Т/р	Кўрсаткичлар	Меъёрий хужжат бўйича талаб (КФМ 42 Уз-22175941-4296-2020)	Аниқланди
1.	Тасвирланиши	Қаттиқ желатин капсулалар: апелсин рангли, «2» размерли. Капсула сақлаган масса – оқдан сарғиш ранггача бўлган кукун ёки гранула.	Мос келади
2.	Чинлиги: - калий йодид	Текширилувчи эритма хроматограммасидаги асосий чўққининг ушланиш вақти стандарт намуна эритмасидаги асосий чўққининг ушланиш вақтига мос келиши керак.	Мос келади
3.	Капсула сақлаган ўртача масса ва ўртача массадан четланиш	248,0 мг ± 7,5 % (ЎзР ДФ 2.9.5.)	247,1 мг + 2,76 % - 3,52 %
4.	Парчаланиши	30 дақиқадан ошмаслиги керак (ЎзР ДФ 2.9.1.)	19 дақиқа

5.	Эрувчанлиги	45 дақиқадан сўнг ажралиб чиққан калий йодид «Капсула таркиби» да кўрсатилган миқдорнинг 75 % дан кам бўлмаслиги керак. (ЎЗР ДФ 2.9.3.)	89,3 %
6.	Миқдорий таҳлил - калий йодид	Битта капсула сақлаган масага нисбатан 85,0 – 115,0 % бўлиши керак	95,7 %

«Бетайодекса» капсулаларининг сифатини назорат қилиш усуллари sanoat миқёсида синаб кўрилиб, амалиётга жорий этилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор йод-β-циклодекстрин субстанциясини идентификациялаш ва стандартлаштиришнинг замонавий усуллари кўллаш тавсия этилди. Бунга кўра тузилиш формуладаги меҳмон полийодидлар асосий биологик фаолликни таъминловчи гуруҳ эканлиги исботланди.

2. Йод-β-циклодекстрин субстанцияси илк мартаба кукунли рентген дифрактометр, УВ-спектроскопик ва ЮССХ усулларида фойдаланиб, унинг сифатини назорат қилиш усуллари тавсия этилди.

3. Тавсия этилаётган “Бетайодекса” капсулалари таркибидаги асосий таъсир этувчи моддалари - полийодидларни сифат ва миқдорини аниқлаш усуллари ишлаб чиқилди, ушбу мақсадда ДМД детекторли ЮССХ дан фойдаланиш таклиф этилди.

4. Ишлаб чиқилган таҳлил усуллари ёрдамида «Йод-β-циклодекстрин» ва «Бетайодекса» дори воситаларининг барқарорлигини ўрганиш ва сақланиш шароитини аниқлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилиб, тажрибалар асосида татбиқ этилаётган дори воситаларининг яроқлилик муддатлари белгиланди.

5. Йод-β-циклодекстрин тироид стимуловчи фаоллиги бўйича мавжуд хорижий аналог (Йодомарин)дан кам эмаслиги исботланди.

6. Олиб борилган тадқиқотлар асосида ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар, тиббий техника экспертизаси ва стандартлаш Давлат маркази» ДУК томонидан «Йод-β-циклодекстрин» субстанцияси (КФМ 42 Уз-22175941-4178-2020) ва «Бетайодекса» капсулалари (КФМ 42 Уз-22175941-4296-2020) учун ишлаб чиқилган меъёрий хужжатлар тасдиқланди ҳамда тиббиёт амалиётига қўллашга рухсат этилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

БОБОЕВ ЗУФАР ДУРМАМАТ УГЛИ

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ И
КАПСУЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
ЙОД-β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.PhD/Far68

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель: Шарипов Аvez Туймуродович
доктор фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты: Тиллаева Гулнора Уринбаевна
доктор технических наук, профессор

Азизов Олим Тохирович
кандидат химических наук, доцент

Ведущая организация: Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека

Защита диссертации состоится «6» апреля 2022 г. в 15⁰⁰ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (98872) 256-37-38. факс (99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 31) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (98872) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «14» марта 2022 года (реестр протокола рассылки № 31 от «14» марта 2022 г.).



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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В отчете экспертной комиссии Всемирной организации здравоохранения за 2017 год «Оценка йододефицитных заболеваний и мониторинг их профилактики» дефицит йода отмечен в качестве глобальной проблемы здравоохранения, охватившей около 2 миллиардов населения земли. В связи с этим, имеет важное значение проведение исследований в области расширения ассортимента йодсодержащих лекарственных средств, разработки современных методов анализа, проведения фармакотерапевтических исследований для доказательства их эффективности.

В настоящее время во всем мире для профилактики и лечения дефицита йода проводятся научные исследования по получению и разработке методов стандартизации эффективных йодсодержащих лекарственных средств с применением циклодекстринов. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям, направленным на подбор оптимальных условий синтеза супрамолекулярных комплексов йода и методов их очистки, разработку получения различных лекарственных форм на их основе, установление норм качества, оценку их эффективности, определение сроков годности и применение в медицинской практике.

На сегодняшний день в республике достигнуты определенные результаты по обеспечению населения оригинальными, качественными, безвредными, высокоэффективными, стабильными при хранении лекарственными субстанциями, препаратами, изделиями медицинского назначения и медицинской техникой, соответствующими международным стандартам. В четвертом направлении стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 гг были отмечены важные задачи, такие как «Доведение доли лекарственных и медицинских средств отечественного производства до 80 процентов...»¹. В этой связи дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, разработка импортозамещающих оригинальных лекарственных средств, внедрение их в отечественные предприятия, обеспечение качества имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022 - 2026 годах», Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан № 788 от 18 сентября 2019 года «О дополнительных

¹Указ Президента РУз от 28.01.2022 г № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годах»

мерах по внедрению в фармацевтическую отрасль требований к необходимым практикам (GxP)», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Учеными нашей республики С.Н.Аминовым, А.Н.Юнусходжаевым, Б.Т.Ибрагимовым, С.А.Саидовым и Х.Хамидовым проведены научные исследования по получению супрамолекулярных соединений на основе циклодекстрина с целью повышению эффективности и растворимости, также снижению токсичности биологически активных веществ, изучению их структурных, физико-химических и биологических свойств.

Во всем мире значимыми являются научные исследования, проводимые такими учеными, как М.К.Grachev, М.Polumbryk, V.Kravchenko, I.A.Senyushkina, J.M.Lehn, M.L.Bender, J.Szejtli, L.Szente, M.E.Davis, A.Harada, J.L.Atwood, J.W.Steed по синтезу йодсодержащих супрамолекулярных соединений, их внедрению, изучению фармакологической активности и разработке методов контроля качества.

Однако, несмотря на многочисленные исследования в данной области, до сегодняшнего исследования по разработке методов контроля качества супрамолекулярных соединений йода и β -циклодекстрина, определению тиреоидной активности, разработке лекарственных средств на его основе не проводились.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений» и инновационного проекта И-СС-2017-6-7 «Освоение технологии получения и подготовка к производству субстанции йод- β -циклодекстрина и лекарственного препарата в форме капсул».

Цель исследования. Синтез и стандартизация субстанции йод- β -циклодекстрина, применяемой при йододефиците, а также разработка методов контроля качества капсульной формы на ее основе.

Задачи исследования:

изучить условия синтеза супрамолекулярного соединения йода и β -циклодекстрина, очистка полученной субстанции;

разработать методы контроля качества йод- β -циклодекстрина и установить соответствующие нормы;

разработать методы контроля качества капсул «Бетайодекса»;

установить сроки годности и условия хранения йод- β -циклодекстрина и капсул «Бетайодекса»;

определить чувствительность, точность и правильность разработанных методов количественного анализа субстанции йод- β -циклодекстрина и капсул «Бетайодекса»;

обобщить результаты исследования и разработать на их основе проекты нормативных документов для рекомендуемых лекарственных средств.

Объектом исследования являются йод, йодид калия, β -циклодекстрин, субстанция йод- β -циклодекстрина и полученные на ее основе капсулы «Бетайодекса».

Предметом исследования является синтез субстанции йод- β -циклодекстрина, изучение ее физико-химических свойств, решение вопросов, связанных с оценкой качества субстанции и капсул «Бетайодекса».

Методы исследования. В ходе исследований был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), инфракрасной (ИК) спектроскопии, порошковой рентгеновской дифрактометрии (ПРД), спектрофотометрии (СФ), а также общеизвестные методы фармацевтического анализа и аналитической химии.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан способ получения супрамолекулярного соединения йод- β -циклодекстрина, а также определены состав и свойства субстанции на основании результатов, полученных методами порошковой рентгеновской дифрактометрии и дериватографии;

впервые для количественного анализа общего йода в составе субстанции йод- β -циклодекстрин разработаны методы спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии;

проведены валидации использованных при идентификации йода методов ВЭЖХ и СФ по таким показателям, как специфичность, селективность, линейность, предел обнаружения, предел количественного обнаружения, точность, повторяемость;

разработаны теоретически обоснованные методы контроля качества нового оригинального препарата «Бетайодекса», содержащего йод- β -циклодекстрин.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены оптимальные условия синтеза супрамолекулярных соединений йода с β -циклодекстрином;

определена тиростимулирующая активность и безопасность йод- β -циклодекстрина и капсул «Бетайодекса»;

определены условия хранения и сроки годности йод- β -циклодекстрина и капсул «Бетайодекса».

Достоверность результатов исследования. Степень достоверности полученных результатов определяется использованием современных физико-химических, статистических и фармакологических методов анализа, а также использованием дисперсионного анализа при статистической обработке результатов (ANOVA), применением U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и T-критерия Стьюдента, а также статических методов обработки

полученных результатов (Excel, GraphPad Prism).

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования обусловлена научным обоснованием получения субстанции, обладающей тиростимулирующей активностью на основе йода и β -циклодекстрина и разработкой современных физико-химических методов стандартизации лекарственных средств йод- β -циклодекстрина и «Бетайодекса».

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что совместно с СП ООО «Remedy Group» разработаны фармакопейные статьи предприятия на субстанцию йод- β -циклодекстрина и капсулы «Бетайодекса», которые утверждены и разрешены к применению в медицинской практике ГУП «Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники». Утверждение нормативных документов способствует расширению ассортимента импортозамещающих лекарственных препаратов, применяемых при йододефиците.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке методов контроля качества субстанции и капсульной лекарственной формы йод- β -циклодекстрина:

ГУП «Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия на субстанцию «Йод- β -циклодекстрин» (ФСП 42 Уз-22175941-4178-2020). В результате получена возможность для производства йодсодержащих лекарственных препаратов;

ГУП «Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия на капсулы «Бетайодекса» (ФСП 42 Уз-22175941-4296-2020). В результате получена возможность расширения ассортимента йодсодержащих лекарственных препаратов;

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» зарегистрированы и разрешены к применению в медицине субстанция «Йод- β -циклодекстрин» и капсулы «Бетайодекса» (DV/M 03514/09/20 и DV/M 03630 /11/20). В результате получена возможность производства безопасного лекарственного средства с тиростимулирующим действием.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени

доктора философии (PhD), в том числе 4 статьи опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, литературного обзора, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 95 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования², раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние йодсодержащих лекарственных препаратов, применяемых при йододефицитной болезни: проблемы и решения»** рассмотрены причины возникновения дефицита йода, лекарственные препараты, используемые для профилактики и лечения этого заболевания, недостатки йодсодержащих лекарственных препаратов и пути их устранения. В данной главе представлена также информация о йодсодержащих лекарственных препаратах, включенных в Государственный реестр Республики Узбекистан. Кроме этого, приведены доли йодсодержащих лекарственных средств зарубежного производства, производства СНГ и Республики Узбекистан на национальном рынке.

Вторая глава называется **«Оборудование, методы и материалы, использованные в ходе исследования»**. В этой главе приведены сведения об исходном сырье, его физико-химических свойствах, условия синтеза йод- β -циклодекстрина, современное оборудование и методы, применяемые для идентификации полученного вещества.

Результаты исследований по определению оптимальных условий синтеза субстанции йод- β -циклодекстрина представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты исследований по выбору условий комплексообразования

№	Массовые соотношения β -ЦД и I ₂ :KI (1:10)	Температура, °C	Продолжительность синтеза, ч	Выход продукта, %
1	6,5:11	20	5	65,6
2	6,5:11	25	5	83,8
3	6,5:11	30	5	74,1

² Автор выражает искреннюю благодарность профессору Ташкентского фармацевтического института, доктору химических наук, Заслуженному деятелю науки Узбекистана С.Н. Аминову (1938-2020) за активное содействие в реализации диссертации.

4	6,5:11	35	5	70,4
5	6,5:11	40	5	68,0
6	6,5:11	45	5	47,3

Как видно из таблицы 1, выход йод- β -циклодекстрина увеличивается с повышением температуры реакционной смеси. Однако, повышение температуры выше 25°C приводит к понижению выхода продукта. Исследования показали, что йод- β -циклодекстрин получается с выходом 83,8 % при проведении синтеза на магнитной мешалке со скоростью 250 об/мин в течение 5 ч при температуре 25°C.

Изменения в молекуле йод- β -циклодекстрина, образующегося в результате синтеза, изучались с помощью порошковой рентгеновской дифракции (ПРД).

ПРД-анализ является наилучшим методом для изучения комплексообразования. Он широко используется для исследования образования комплекса, установления точных геометрических связей и взаимодействия между молекулами «гостя» и «хозяина». Нами получены ПРД-дифрактограммы исходных веществ, их механических смесей и образующихся комплексов (рис.1).

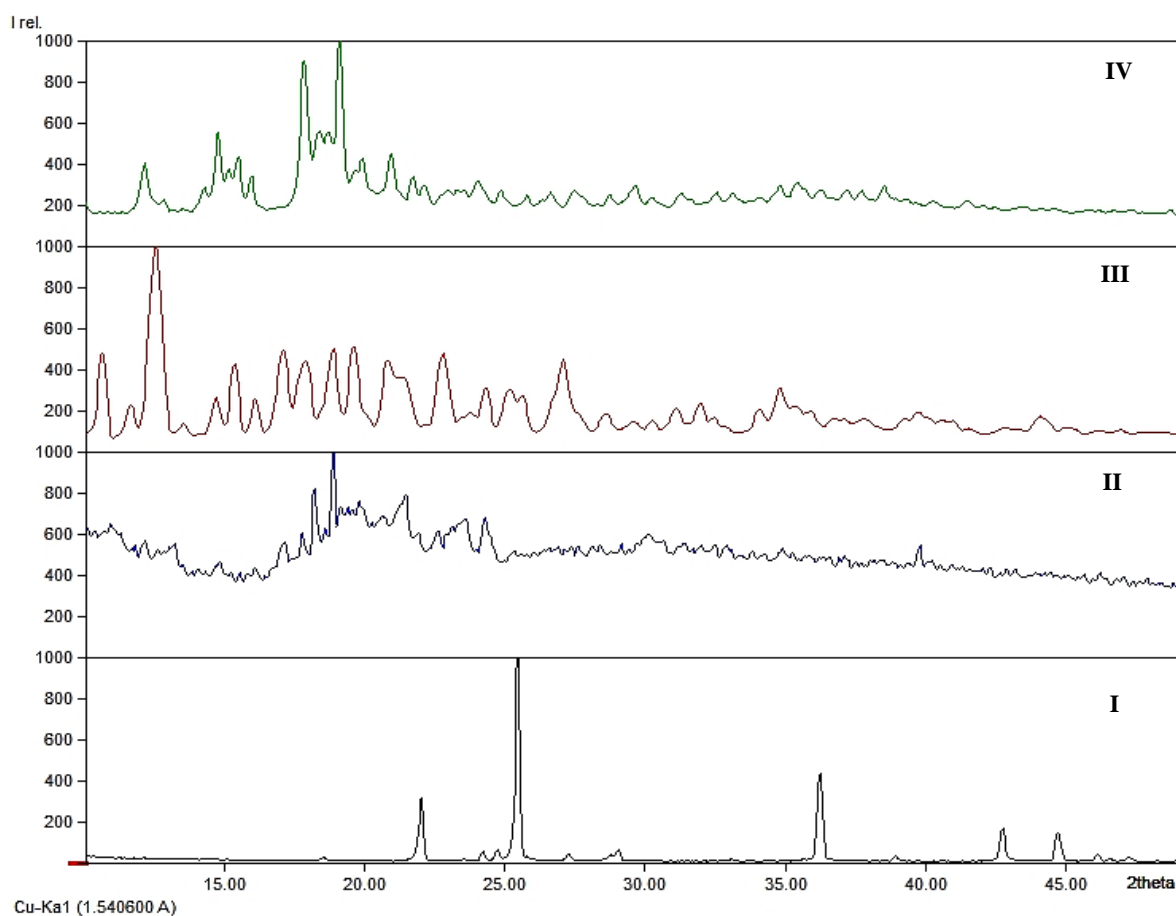


Рис. 1. ПРД-дифрактограммы исходных веществ, их механических смесей и образующихся комплексов. I. ПРД-дифрактограмма механической смеси йода и йодида калия; II. ПРД-дифрактограмма механической смеси йода, йодида калия и йод- β -циклодекстрина; III. ПРД-дифрактограмма β -циклодекстрина; IV. ПРД-дифрактограмма комплекса йод- β -циклодекстрина.

В ПРД-дифрактограмме твердой механической смеси йода и йодида калия, применяемых в процессе синтеза наблюдались своеобразные, высокоинтенсивные дифракционные пики при 2θ значениях 22,02, 25,46 и 36,20 (рис. 1, Г). Эти дифракционные пики также можно наблюдать в дифрактограмме йод- β -циклодекстрина, но с гораздо меньшей интенсивностью. ПРД-дифрактограммы твердой фазы механической смеси йода, йодида калия и йод- β -циклодекстрина отличаются присутствием многих, связанных друг с другом неопределенных дифракционных пиков.

Разработка методов контроля качества синтезированного комплекса йод- β -циклодекстрина изложена в третьей главе диссертации под названием «Стандартизация субстанции йод- β -циклодекстрина».

Разработан УФ-спектрофотометрический метод определения количественного содержания йода в составе субстанции йод- β -циклодекстрина. Учитывая, что в составе комплекса йод находится в форме полийодида калия, разработан метод его количественного определения. Традиционным методом количественного определения йода является йодометрический метод, основанный на взаимодействии тиосульфата натрия с молекулярным йодом. Этот метод не может быть использован для определения йода в соединении йод- β -циклодекстрина, поскольку часть йода находится в форме йодид-иона. Другим широко распространенным методом определения йода является аргентометрия. Этот метод применяется для водорастворимых солей йода. К сожалению, йод- β -циклодекстрин малорастворим в воде и образует цветную суспензию в воде, тем самым делает аргентометрию не применимой.

Для определения количества йода, содержащегося в субстанции йод- β -циклодекстрина, необходимо провести следующие процессы: расщепление комплекса, превращение йодид ионов в йод и определение общего количества йода. Как известно, йод хорошо растворяется в органических растворителях, образуя цветные растворы. Такие растворы йода дают максимумы поглощения в УФ и видимой области спектра. Например, раствор йода в хлороформе имеет фиолетовый цвет и дает максимумы поглощения на длине волн 242 и 511 нм.

В эксперименте установлено, что концентрированная серная кислота способна полностью разлагать комплекс и переводить йодид ионы в йод с высоким выходом.

При обработке комплекса серной кислотой супрамолекулярное соединение йод- β -циклодекстрин было разрушено и выделившийся в раствор йод извлекали путем экстракции хлороформом. Затем для очистки полученного раствора от воды использовали безводный натрия сульфат. После обезвоживания хлороформного раствора йода исследовали поглощение света в кювете с толщиной слоя 10 мм. Стандартный раствор йода в хлороформе и полученный из комплекса раствор йода дали похожие спектры с максимумами поглощения при 242 и 511 нм (рис. 2).

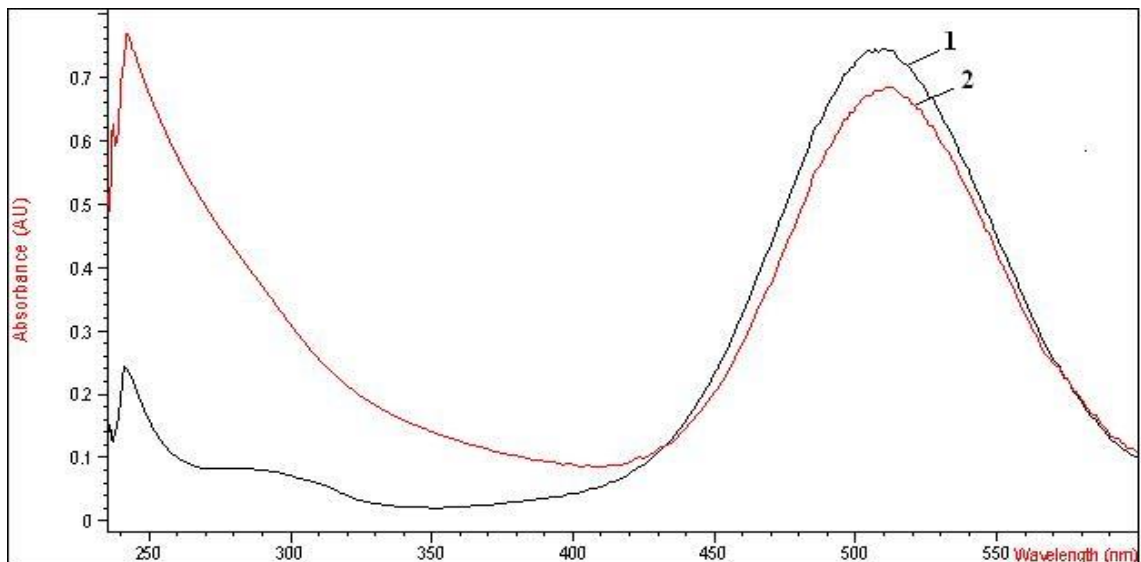


Рис. 2. Спектры стандартного (1) и испытуемого растворов (2).

Как видно из рисунка 2, спектры стандартного раствора йода в хлороформе и хлороформного раствора йода из комплекса дают максимум поглощения при длине волны 511 нм, что свидетельствует о наличие йода в составе йод-β-циклодекстрина.

На основании значений оптической плотности, полученных при измерении на спектрофотометре изучена зависимость оптической плотности от концентрации раствора препарата по закону Бугера-Ламберта-Бера. Для этого были проведены испытания по измерению оптической плотности растворов йода в хлороформе с концентрацией 120, 140, 160, 180 и 200 мкг/мл. Построен график зависимости оптической плотности от концентрации йода (рис.3). Рисунок 3 показывает линейную зависимость оптической плотности от концентрации йода в интервале 120-200 мкг/мл.

В результате проведенных исследований был разработан спектрофотометрический метод количественного определения йода в составе субстанции йод-β-циклодекстрина.

Содержание йода в составе супрамолекулярного соединения в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 20 \cdot 2 \cdot P \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 10},$$

где: X - содержание йода в составе субстанции, %; D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность стандартного раствора; a_1 – масса субстанции, мг; a_0 – масса стандартного образца, мг; P – доля йода в составе стандартного образца, %.

Результаты количественного определения йода в составе йод-β-циклодекстрина приведены в таблице 2.

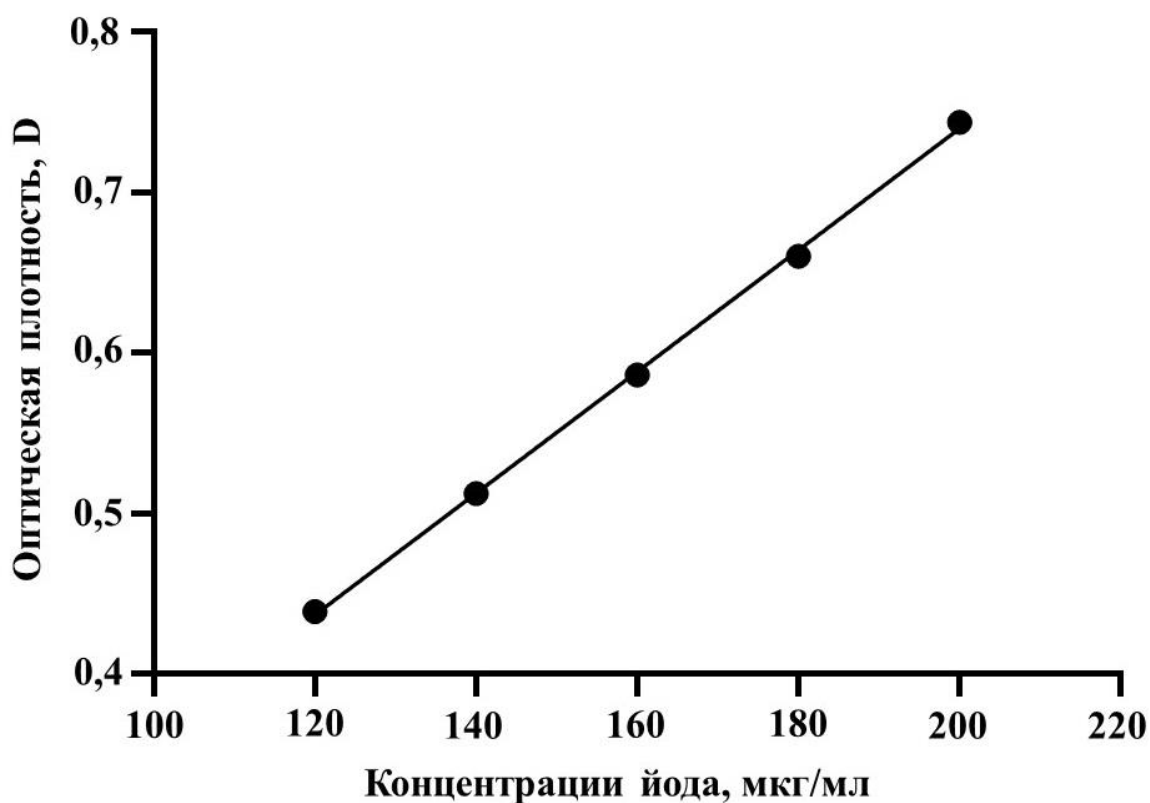


Рис. 3. График зависимости оптической плотности от концентрации йода.

Таблица 2

Результаты количественного определения йода

Навеска, мг	Оптическая плотность	Содержание йода в составе субстанции, %	Метрологические характеристики
9,7	0,68412	18,79	$\bar{X}=19,37\%$ $S^2=0,15393$ $S=0,39234$ $\Delta X=1,0907$ $\Delta \bar{X}=0,4878$ $\varepsilon=2,91\%$ $\bar{\varepsilon}=1,30\%$
10,0	0,69871	19,57	
9,9	0,69883	19,58	
10,1	0,70274	19,79	
10,0	0,69992	19,14	

Как видно из таблицы 2, субстанция йод-β-циклодекстрина содержит в среднем 19,37% йода. Средняя относительная погрешность определения составляет 1,3%.

Разработан также ВЭЖХ метод определения йода в составе субстанции.

В состав субстанции йод-β-циклодекстрина йод введен в виде смеси с йодидом калия. Для определения содержания общего йода в субстанции йод-β-циклодекстрина разработан спектрофотометрический метод. Этот метод основан на окислении йодид-ионов до молекулярного йода и его экстракции в хлороформе. Однако, применение этого метода для лекарственных форм,

получаемых на основе субстанции, создает некоторые трудности. Использование ВЭЖХ метода для определения содержания йода в водной среде лекарственной формы в форме капсул, получаемой на основе субстанции, вносит удобства в стандартизацию. Также ВЭЖХ анализ капсул йод-β-циклодекстрина является простым и не нуждается в дорогих, токсичных органических растворителях - анализ проводится в водной среде.

В отличие от спектрофотометрического метода при использовании ВЭЖХ метода сначала необходимо перевести молекулярный йод в йодид-ион. В эксперименте установлено, что тиосульфат натрия разрушает структуру комплекса, восстанавливая все формы йода (молекулярный, полийодид и т.д.) до йодид-иона. Изучен механизм реакции между молекулами йода с тиосульфатом натрия.

Изучение выходов реакции. Для определения полноты перехода молекулярного йода, содержащегося в субстанции, исследовано протекание реакции восстановления его тиосульфатом. С этой целью эквивалентные количества растворов йода и тиосульфата натрия перемешивали, хроматографировали и определяли количество йодид-иона. Для полного перевода йода в йодид-ион добавлено избыточное количество тиосульфата натрия и изучены продукты реакции путем хроматографирования.

10 мл 0,1 моль/л раствора йода помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 20 мл очищенной воды и 0,1 моль/л раствор тиосульфата натрия до обесцвечивания раствора. Затем доводили объем колбы до метки очищенной водой. Полученный раствор разбавили в 10 раз, приготовили 50 мл раствора (концентрация йодид ионов примерно 0,127 мг/мл) и проводили ВЭЖХ анализ и для определения количества йода. Результаты анализа приведены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты определения выхода реакции восстановления йода тиосульфатом натрия

№	Объем 0,1 моль/л раствора йода, мл (K=0,998)	Объем добавленного раствора тиосульфата, мл (K=1,002)	Концентрация йода, мг/мл		Выход, %	Средний выход, %
			вычисленная	найденная		
1	10,0	10,0	0,12675	0,1258	99,25	99,56 ± 0,27
2	10,0	10,2	0,12675	0,1263	99,64	
3	10,0	10,5	0,12675	0,1259	99,33	
4	10,0	15,1	0,12675	0,1264	99,72	
5	10,0	20,0	0,12675	0,1266	99,88	

ВЭЖХ метод определения суммарного йода с в составе субстанции йод-β-циклодекстрина:

хроматографическая колонка ZORBAX Eclipse Plus, C18, 150 мм x 4,6 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: 85% фосфатного буфера с pH=7,0 (0,067 моль/л

KH_2PO_4) и 15% метанола по объему, рН смеси доводится до 3,0 с помощью фосфорной кислоты, добавляется 1,7 г тетрабутиламмония гидросульфата на 1 литр фазы; скорость потока 1 мл/мин; температура колонки 40°C; объем инъекции 20 мкл; ДМД-детектор, 237 нм.

Для определения йодид ионов в составе субстанции йод-β-циклодекстрина приготавливали раствор субстанции без добавления тиосульфата натрия и хроматографировали.

Хроматографировали стандартный образец и определяемое вещество. Полученные хроматограммы приведены на рисунках 4-7.

Время удерживания пика йодид иона составляло 2,12 мин. (рис. 4).

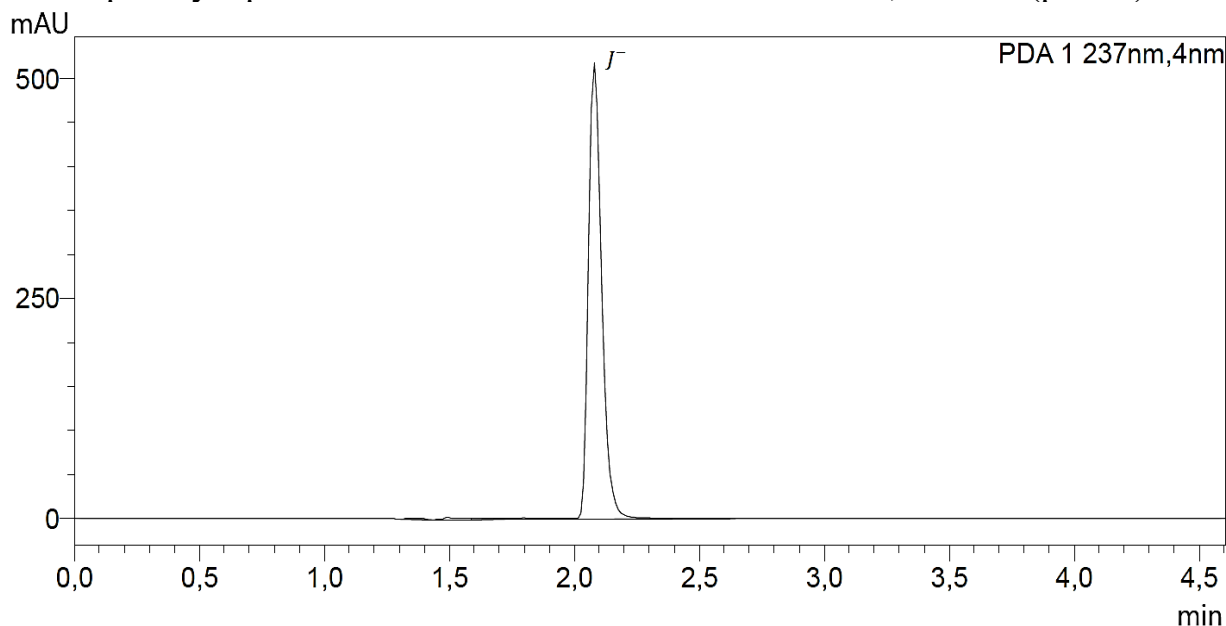


Рис. 4. Хроматограмма стандартного образца йодида калия.

При хроматографировании раствора тиосульфата натрия время удерживания пика тиосульфата составляло 1,78 мин (рис. 5).

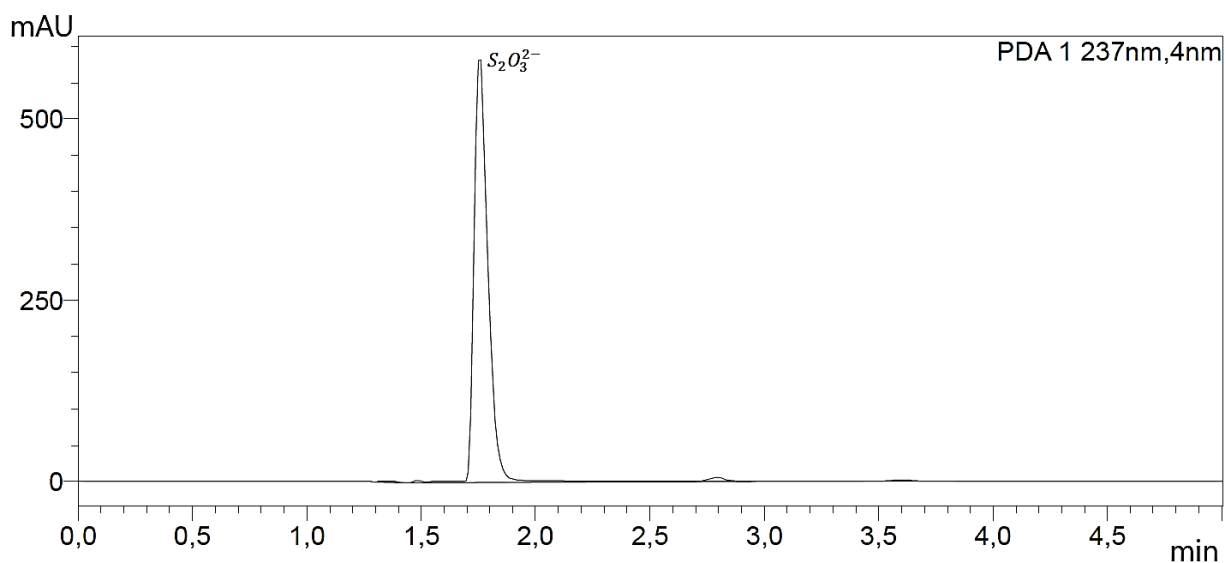


Рис. 5. Хроматограмма раствора тиосульфата натрия.

В случае избытка исходных продуктов реакции в процессе анализа к раствору β -циклодекстрина добавляли избыток тиосульфата натрия для определения диссоциации в выбранных возбужденной и невозбужденной фазах. Затем полученный раствор хроматографировали. Результаты приведены на рисунке 6.

Хроматограмма на рисунке 6 показывает 3 пика при 1,78, 2,12 и 2,78 мин. После сравнения с хроматограммой стандартных образцов можно заключить, что эти пики соответствуют тиосульфату, йодиду и тетрагидрату. Хорошо разделенные пики свидетельствуют о правильности условий анализа и показывают, что присутствие этих веществ не влияет на количественный анализ йода в составе субстанции.

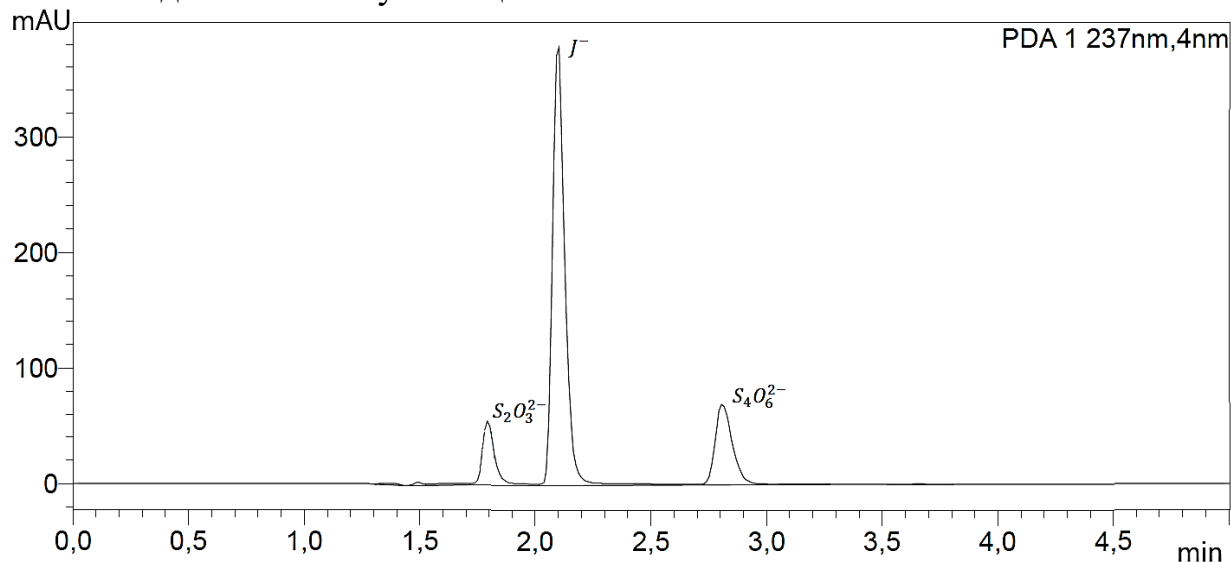


Рис. 6. Хроматограмма реакционная смесь йод- β -циклодекстрина с избыточным раствором тиосульфата натрия.

Также хроматографировали раствор йод- β -циклодекстрина с эквивалентным количеством тиосульфата натрия. Результаты приведены на рисунке 7.

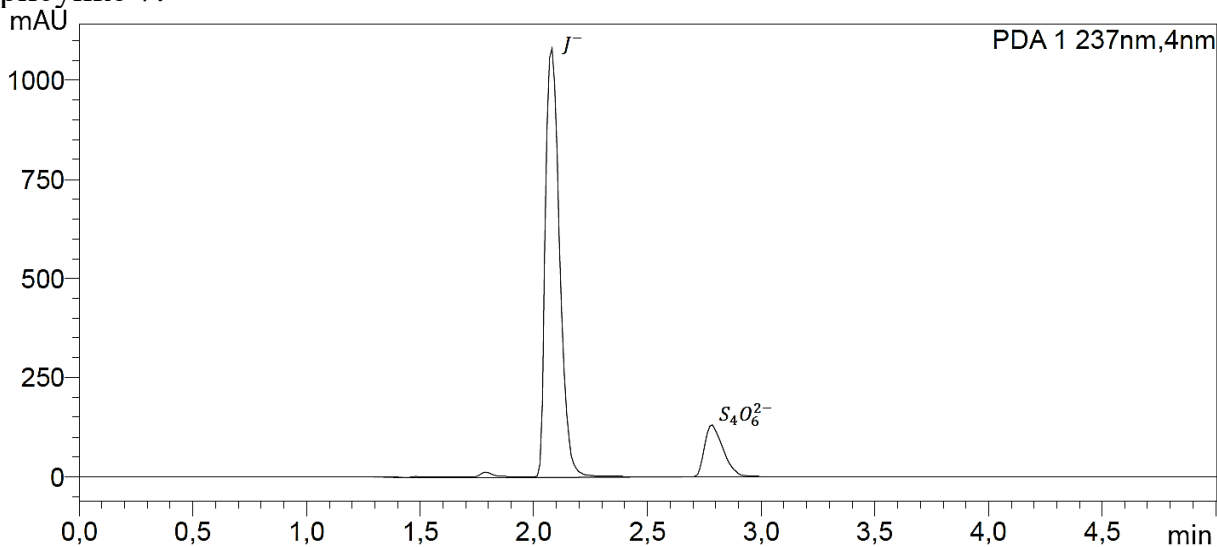


Рис. 7. Хроматограмма реакционная смесь йод- β -циклодекстрина с эквивалентным количеством тиосульфата натрия.

Стандартные и определяемые вещества хроматографировали по 5 раз. Общее количество йода в составе субстанции вычисляли по следующей формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot 0,765 \cdot 1000}{S_0 \cdot C_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot 7,65}{S_0 \cdot C_1},$$

где: X – общее количество йода в составе субстанции, мкг/мг; S_1 – площадь пика хроматограммы испытуемого раствора; S_0 – площадь пика хроматограммы стандартного раствора; C_0 – концентрация стандартного раствора, мг/мл; C_1 – концентрация испытуемого раствора, мг/мл; P – содержание йодида калия в стандартном образце, %; 0,765 – коэффициент перехода от йодида калия к йоду.

Результаты количественного анализа йодида и общего количества йода приведены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

Результаты количественного анализа йодида в составе йод-β-циклодекстрина

№	Навеска, г	Высота пика йодида на хроматограммах, mAU	Содержание йодид ионов в составе субстанции, %	Относительные стандартные отклонения, %
1	0,0099	754002 ± 6667	7,88 ± 0,07	0,88
2	0,0099	756404 ± 9077	8,03 ± 0,10	1,20
3	0,0102	755549 ± 7322	7,92 ± 0,08	0,97
4	0,0105	755656 ± 11502	7,77 ± 0,12	1,52
5	0,0098	755650 ± 10327	7,81 ± 0,11	1,37

Таблица 5

Результаты анализа общего количества йода в составе йод-β-циклодекстрина

№	Навеска, г	Высота пика йодида на хроматограммах, mAU	Содержание общего йода в составе субстанции, %	Относительные стандартные отклонения, %
1	0,0099	377259 ± 5870	19,91 ± 0,31	1,56
2	0,0099	376903 ± 4453	20,51 ± 0,24	1,18
3	0,0102	383274 ± 5519	19,61 ± 0,28	1,44
4	0,0105	371153 ± 7215	19,46 ± 0,38	1,94
5	0,0098	374972 ± 4798	20,07 ± 0,26	1,28

На основе проведенных экспериментов разработан ВЭЖХ метод анализа йодид ионов и общего количества йода в составе субстанции йод-β-циклодекстрина. Каждый анализ повторяли по 5 раз и вычисляли

относительное стандартное отклонение. Определили, что субстанция содержит $7,81 \pm 0,1\%$ ионов йодида и $19,91 \pm 0,3\%$ йода во всех формах.

Валидацию разработанного метода проводили по показателям: специфичность, линейность, воспроизводимость, правильность, точность метода.

В этой главе изложены также результаты определения тиростимулирующей активности и срока годности субстанции йод- β -циклодекстрина.

4 глава диссертации посвящена «Разработке метода контроля качества капсул «Бетайодекса». В ней изложены материалы по разработке метода контроля качества капсул «Бетайодекса», изучению их срока годности. На основе проведенных исследований определены требования к качеству субстанции и капсул и разработаны фармакопейные статьи предприятия.

Количественный анализ капсул проводили на пяти их образцах путем определения йодида калия (табл. 6).

По результатам количественного анализа показано, что количество йодида калия, содержащегося в одной капсуле, находится в интервале 85% - 115% от заявленного количества.

Таблица 6

Результаты определения йодида калия в составе капсул «Бетайодекса»

№	Навеска, г	Высота пика йодида на хроматограммах, mAU	Содержание общего йода в капсулах, мкг/капс.	Относительные стандартные отклонения, %
1	1,2386	421362 ± 2225	$97,64 \pm 0,87$	0,89
2	1,2408	418059 ± 2352	$98,93 \pm 1,19$	1,21
3	1,2415	425008 ± 1892	$100,84 \pm 1,24$	1,23
4	1,2392	415944 ± 3057	$97,02 \pm 0,96$	0,99
5	1,2422	422681 ± 2196	$98,36 \pm 1,20$	1,23

Было установлено, что общее содержание йода в капсуле составляет в среднем $98,56 \pm 1,46$ мг/капс, для 5 образцов ($95,69 \pm 1,42\%$ по сравнению с содержанием в одной капсуле).

Результаты контроля качества капсул «Бетайодекса» в соответствии с требованиями нормативного документа (ФСП 42 Уз-22175941-4296-2020) приведены в таблице 7.

Таблица 7

Результаты контроля качества капсул «Бетайодекса»

№	Показатели	Требования нормативного документа (ФСП 42 Уз -22175941-4296-2020)	Найдено
---	------------	---	---------

1.	Описание	Твердые желатиновые капсулы: оранжевого цвета, размером «2» Содержимое капсулы – порошок или гранулы от белого до светло-желтого цвета.	Соотв.
2.	Подлинность: - калия йодид	Соответствие время удерживания испытуемого образца времени удерживания стандартного образца.	Соотв.
3.	Средняя масса капсулы и отклонение от средней массы	248,0 мг ± 7,5 % (ГФ РУз 2.9.5.)	247,1 мг + 2,76 % - 3,52 %
4.	Распадаемость	Не более 30 мин (ГФ РУз 2.9.1.)	19 мин
5.	Растворение	Выделившегося калия йодида после 45 мин должно быть не менее 75 % от количества, указанного в капсуле (ГФ РУз 2.9.3.)	89,3 %
6.	Количественный анализ - калия йодид	Содержание калия йодида должно быть в интервале от 85 до 115 % от заявленного количества	95,7 %

Методы контроля качества капсул «Бетайодекса» испытаны в условиях промышленного производства и внедрены в практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые предложены современные методы идентификации и стандартизации субстанции и капсул йод-β-циклодекстрина. Доказано, что «гостевые» полийодиды являются группой, обеспечивающей основную биологическую активность.

2. Впервые предложены методы контроля качества субстанции йод-β-циклодекстрина с использованием порошкового рентгено-дифрактометрического, УФ-спектрофотометрического и ВЭЖХ методов.

3. Разработан метод качественного и количественного определения основных действующих веществ – полийодидов – в составе капсул «Бетайодекса», с этой целью предложен метод ВЭЖХ с ДМД-детектором.

4. На основе разработанных методов анализа проведены исследования по изучению стабильности и условий хранения субстанции йод-β-циклодекстрина и капсул «Бетайодекса», по результатам исследований установлены сроки годности внедряемых лекарственных средств.

5. Доказано, что по тиреодстимулирующей активности йод-β-циклодекстрин не уступает существующим зарубежным аналогам (Йодомарин).

6. На основании проведенных исследований ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения, медицинской техники» при МЗ РУз утверждены разработанные нормативные документы для субстанции йод-β-циклодекстрина (ФСП 42 Уз-22175941-4178-2020) и капсул «Бетайодекса» (ФСП 42 Уз-22175941-4296-2020), данные лекарственные средства разрешены к применению в медицинской практике.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

BOBOEV ZUFAR DURMAMAT OGLI

**DEVELOPMENT OF QUALITY CONTROL METHODS FOR THE
SUBSTANCE AND CAPSULE FORM OF IODINE- β -CYCLODEXTRINE**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent – 2022

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2020.2.PhD/Far68

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

Scientific supervisors: **Sharipov Avez Tuymurodovich**
Doctor of pharmaceutical Sciences, docent

Official opponents: **Tillaeva Gulnora Urinbaevna**
Doctor of technical Sciences, professor

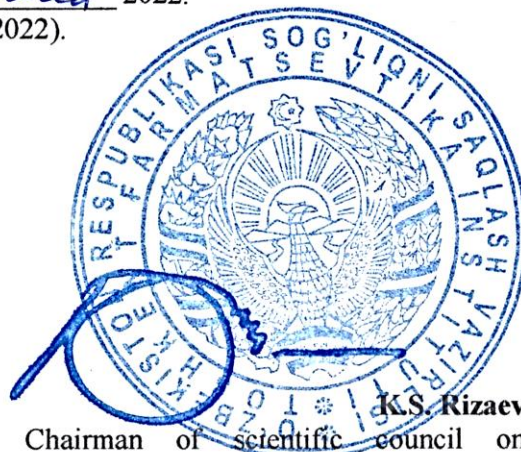
Azizov Olim Tohirovich
Candidate of chemical sciences, docent

Leading organization: **National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek**

Defense will take place on «6» april 2022 at 15:00 at the meeting of the Scientific Council DSC.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 31). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «14» march 2022.
(Protocol at the register № 31 dated «14» march 2022).



K.S. Rizaev
Chairman of scientific council on conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

Y.S. Karieva
Scientific secretary of scientific council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., professor

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

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

The aim of the study is the synthesis, and standardization of iodine- β -cyclodextrin substance that is used in iodine deficiency. Furthermore, we also aimed to develop methods of quality control of capsule form based on this substance.

The objects of the study are iodine, potassium iodide, β -cyclodextrin, β -cyclodextrin substance and «Betayodexa» capsules obtained based on the substance.

The scientific novelty of the study is as follows:

For the first time, a method for obtaining the supramolecular compound iodine- β -cyclodextrin was developed. A composition and properties of the substance were determined based on the results obtained by powder X-ray diffractometry and derivatography;

for the first time, spectrophotometry and high-performance liquid chromatography methods have been developed for the quantitative analysis of total iodine in iodine- β -cyclodextrin substance;

the HPLC and UV-Vis spectrophotometry methods used in the identification of iodine were validated in terms of such parameters as specificity, selectivity, linearity, limit of detection, limit of quantification, accuracy, repeatability;

theoretically proven quality control spectrophotometry methods of the new original drug «Betayodexa» containing iodine- β -cyclodextrin have been developed.

Implementation of the results of the research. Based on the results of the development of quality control methods for iodine- β -cyclodextrin and its capsule form, the following applications have been achieved:

The SUE «The State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» approved the pharmacopoeial article of the enterprise for the substance «Iodine- β -cyclodextrin» (EPhM 42 Uz-22175941-4178-2020). As a result, an opportunity was obtained for the production of iodine-containing drugs;

The SUE «The State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» approved the pharmacopoeial article of the enterprise for «Betayodexa» capsules (EPhM 42 Uz-22175941-4296-2020). As a result, it was possible to expand the assortment of iodine-containing drugs;

The SUE «The State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» registered and approved the substance «Iodine- β -cyclodextrin» and capsules «Betayodexa» for the medical use (DV/M 03514/09/20 and DV/M 03630/11/20). As a result, the possibility of producing a safe drug with a thyroid-stimulating effect has been obtained.

The structure and volume of dissertation. The structure of the present thesis consists of an introduction, a literature review, four chapters, a conclusion, a bibliography, and appendices. The total volume of the thesis is 95 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Бобоев З.Д., Фазлиев С.А., Шарипов А.Т., Аминов С.Н. Йод-β-циклодекстрин субстанциясини стандартлаш //Фармацевтика журнали.-2017.-№2.-59-63 б. (15.00.00. №2).

2. Бобоев З.Д., Фазлиев С.А., Шарипов А.Т., Аминов С.Н. «Йод-β-ЦД» субстанцияси микдорий таҳлил усули валидацияси //Фармацевтика журнали.-2018.-№2.-37-40 б. (15.00.00. №2).

3. Бобоев З.Д., Шарипов А.Т. Нуриллоев З.И. «Йод-ЦД» микдорий таҳлил усулини такомиллаштириш //Фармацевтика журнали.-2020.-№4.-61-67 б. (15.00.00. №2).

4. Бобоев З.Д., Гулямов Ш.Ш., Шарипов А.Т., Бобоев Д.Н. «Бетайодекса» капсуласининг фармако-токсикологик тадқиқотлари //Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-2021.-№1.-85-90 б. (15.00.00. №4).

5. Sharipov A., Boboev Z., Fazliev S., Gulyamov S., Yunuskhodjayev A., Razzokov J. Development of an improved method for the determination of iodine/β-cyclodextrin by means of HPLC-UV: Validation and the thyroid-stimulating activity revealed by in vivo studies //Pharmaceutics - Switzerland, 2021.-Vol.13(7).-P.955-966. (Scopus IF-4,7).

II бўлим (II часть; II part)

6. Aminov S.N., Salikhov F.D., Nuriddinov Sh., Boboev Z.D., Kurbanova M.M. Encapsulation of iodine in the β-cyclodextrin by «host-guest» method // Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIII International scientific and practical conference of young scientists and student.- Kharkiv, 2016, April.- Vol. 1.- P.233.

7. Бобоев З.Д., Фазлиев С.А., Шарипов А.Т., Аминов С.Н. Йод-β-циклодекстрин субстанцияси микдорий таҳлили //«Фармация: фан, таълим, инновация ва ишлаб чиқариш» республика илмий-амалий анжумани (ҳалқаро иштирокида) материаллари. Тошкент, 2017.-322-323 б.

8. Sharipov.A.T., Gulyamov Sh.Sh., Aminov S.N. Studying activity of «Iodine-β-cyclodextrin» capsules // «Medical drugs for humans. Modern issues of pharmacotherapy and prescription of medicine» Materials of the IV International Scientific and Practical Conference. Part 2.- Kharkiv, 2020.-P.17-18.

9. Bobojanova M.M., Gulyamov Sh.Sh., Sharipov A.T., Boboev Z.D., Aminov S.N., Fazliev S.A. Studying quality, assay analysis and activity of «iodine-β-cyclodextrin» capsules // «I International Book Edition of the countries of the Commonwealth of Independent States «BEST YOUNG SCIENTIST – 2020». -Nur-Sultan, 2020.-P.47-51.

10. Бобоев З.Д., Шарипов А.Т., Аминов С.Н. «Йод-ЦД» капсуласи таркибидаги умумий йод миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усулини ишлаб чиқиш // «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» халқаро илмий-амалий анжуман материаллари. Тошкент, 2020.-279 б.

11. Sharipov A.T., Boboev Z.D., Aminov S.N., Mirzokhidova M.M., Khamidova O.Y. Development of a method for determination of iodine in Betayodexa // Materials of the republican scientific-practical conference with international participation of scientists on the topic «Actual problems of chemical technology»– Tashkent, 2021.- P. 518.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 1/22.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

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