

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI**

Farmatsevtik kimyo kafedrası

**“DORI VOSITALARINI ISHLAB
CHIQARISHVALIDATSIYASI”
MODULIDAN O'QUV-USLUBIY MAJMUA**

Ta'lim sohalari: 910000 - Sog'liqni saqlash

Ta'lim yo'nalishi: 60910700 - Farmatsevtik tahlil



Toshkent – 2025

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT FARMASEVTIKA INSTITUTI

Farmatsevtik kimyo kafedrasi

**“DORI VOSITALARINI ISHLAB CHIQRISH VALIDATSIYASI”
modulidan o'quv-uslubiy majmua**

Ta'lim sohalari: 910000 - Sog'liqni saqlash
Ta'lim yo'nalishi: 60910700 - Farmatsevtik tahlil

Toshkent – 2025

Tuzuchilar:

X.Q.Olimov	Farmatsevtik kimyo kafedrası mudiri, k.f.n. dotsent
G.M.Ismoilova	Farmatsevtik kimyo kafedrası dotsenti k.f.n.
T.A.Mirraximova	Farmatsevtik kimyo kafedrası dotsenti (DSc)
G.I.Sadikova	Farmatsevtik kimyo kafedrası assistenti

Taqrizchilar:

D.A. Zulfikariyeva	- Toshkent farmatsevtika instituti toksikologik kimyo kafedrası mudiri, f.f.d., professor.
X.O.Tursunov	- Dori vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va standartlashtirish davlat markazi» DUK Sinov markazi rahbari, PhD

Modulning o'quv uslubiy majmuasi Soha uslubiy kengashining 2028 yil
"10"06 Pl sonli yig'ilishida muhokama qilingan va tasdiqlashga tavsiya
qilingan

Soha uslubiy kengashi raisi:



D.A. Zulfikariyeva

Modulning o'quv uslubiy majmuasi Markaziy uslubiy kengashining 20__ yil
"__" ____ sonli yig'ilishida muhokama qilingan va tasdiqlashga tavsiya
qilingan



Markaziy uslubiy kengashi raisi:

Z.U.Mamatqulov

Modulning o'quv uslubiy majmuasi Institut kengashining 20__ yil
"__" ____ sonli yig'ilishida muhokama qilingan va tasdiqlangan

Kengash kotibi:



Z.V.Turdiyeva

MUNDARIJA

I.	Ma’ruza mavzulari materiallari	5
II.	Laboratoriya mashg’ulotlari materiallari.....	104
III.	Mustaqil ta’lim mashg’ulotlari	178
IV.	Glossariy.....	183
V.	Tarqatma material.....	187
VI.	Modul dasturi.....	193
VII.	Modulning ishchi dasturi.....	214

1 – mavzu.

Modulga kirish. Ishlab chiqarish validatsiyasida boshqaruv asoslari (regulyator asoslar)

Reja:

1. Dori vositalirini sifatini ta'minlashda xalqaro boshqaruv organlari talabi.
2. Validatsiya tushunchasi. Validatsion ob'ektlar
3. Validatsiya jarayonini tartibga soluvchi talablar

Tayanch iboralar: dori vositalarini sifatini ta'minlash, boshqaruv organlari, ICH, FDA, EMEA

1.1. Dori vositalarini sifatini ta'minlashda xalqaro boshqaruv organlari talabi.

GMP EC, WHO va ISO 9001 sifat menedjmenti talablarini integratsiyalash maqsadida namunali farmasevtik sifat tizimi bo'yicha ICH Q10 tavsiyanomasini ishlab chiqdi.

Unga ko'ra FSTning 3 ta asosiy maqsadi belgilab berilgan:

Mahsulotni sotish bunda patsientlar, soha mutaxassislari, xuquq-tartibot organ vakillari tomonidan, ichki va tashqi istemolchilarga sifatli dori vositasini yetkazib berish uchun tizimi ishlab chiqish kerak va bu tizim tatbiq etilishi, qo'llab-quvvatlab turilishi lozim.

Tizimlinazorattashkiletishvaqo'llab-quvvatlash



Jarayonlarning ishlashini, belgilangan talablarga mos kelishini doimo ta'minlash, mahsulot sifati va ishlab chiqarish jarayonini nazorat etish, hamda monitoringini olib boruvchi tizim ishlab chiqish va undan foydalanish kerak.

Doimiy takomillashtirish

Mahsulot sifati, texnologik jarayonni muntazam yaxshilab borish, o'lchamlar o'zgaruvchanligini kamaytirish,

farmasevtik mahsulot sifatini modernizatsiyalash va yaxshilash usullarini tanlab olish zarur.

FSTquyidagi 4 qismdantashkiltopgan:

- GMP ningasosiyelementi
- ISO 9001:2008 ningasosiyelementi
- ISO 9001:2008 ningqo'shimchaelementi:
 - Mahsulotsifativatexnologikjarayonmonitoringi
 - tuzatish/ogoxlantirishharakati (SARA)
 - rahbariyattomonidantahlilqilish
- farmasevtiksifatmenedjmentigakiruvchiyordamberuvchiomillar:
 - bilimlarniboshqarish
 - sifatsohasidagihavf-xatarlarmenedjmenti.

Qayd etilgan qismlar farmasevtik mahsulot hayotiy davrining barcha bosqichlariga, hattoki farmasevtik ishlab chiqish jarayoniga ham taalluqlidir.

Farmasevtika sohasida sifat tizimining rivojlanishi uch bosqichdan iborat: *sifat nazorati, sifatni ta'minlashvasifatmenedjmenti (boshqarish).*

Sifat tizimi (AQSh) bu mahsulot va xizmatlarni iste'molchilar talabini qondirishda sifatlilikini ta'minlaydigan resurslar, jarayonlarni tashkillashtiradigan boshqaruvni aniqlaydigan, shakllangan biznes amaliyotidir ("Sifat tizimi: GMP talablari"FDA, sentabr 2004y).

Sifat tizimining ahamiyati shundaki, bunda farmasevtik ishlab chiqarish sohasida GMP talablarini yanada chuqurroq va faolroq qo'llash imkonini yaratadi, shuningdek tekshiruv vaqtida nazoratchi tomonidan faqatgina sifatni ta'minlash tizimining mavjudligi tekshirilmay, balki GMP talablariga to'liq rioya qilinayotganligi ham nazoratga olinadi.

Birinchi bosqichsifatnazorati – *Quality control*- QC bunda asosan boshlang'ich materiallar va tayyor mahsulot sifati nazorat etilar edi. Bu tizim faqatgina ishlab chiqarilgan yaroqsiz mahsulotni aniqlashga asoslangan bo'lib, uning sifatni ta'minlash konsepsiyasi asosini iste'molchi faqat yaroqli mahsulotni olishi kerak degan g'oya tashkil etadi.

Sifat nazorati GMP ning bir qismi bo'lib, u dori vositasining sifatini kafolatlab beruvchi quyidagi vazifalar bilan bog'liq:

- namunalar olish,
- spesifikasiyalar,
- spesifikasiyalartalablarisostasidajribalarnio'tkazish,
- ishlarnitashkiletish,
- hujjatlashtirish,
- mahsulotlarni sotuvga chiqarishbilanbog'liqbo'lgantadbirlarnitashkiletish.

Ikkinchi bosqichsifatnita'minlash*Quality Assurance* -QA XXasrning 20-yillarigato'g'rikeladi. Avvallari dori vositalari faqatgina dorixonalarda sanoqli tayyorlangan va bunda quyidagicha zanjirli bog'lanish kuzatilgan: vrach (retseptyozaadi) – farmasevt (dori tayyorlaydi)-bemor (qabulqiladi), uning sifatini nazorat qilish oson bo'lgan, ya'ni farmasevt o'zi dori tayyorlagan va o'zi tekshirgan.

Keyinchalik ishlab chiqarishning yuqori texnologiyalarning paydo bo'lishi, kimyo, farmakologiya, mikrobiologiya sohasidagi yutuqlar, kimyoviy sintezning rivojlanishi, dori turlarining va assortimentining ko'payishi natijasida farmasevtik bozorining murakkab zanjiri yuzaga keldi: ishlab chiquvchi - ishlab chiqaruvchi – vrach – taqsimlash tarmog'i: ulgurji savdo tashkilotlari – dorixona muassasalari – bemorlar yoki ularning oila a'zolari. Mazkur holatda "sifatni taminlash" tushunchasi paydo bo'ldi.

Sifatli mahsulot yaratilishini boshqarish uchun alohida tizim kerak – ushbu tizim "Sifatni ta'minlovchi tizim" deyiladi. Sifatli mahsulotni ishlab chiqarishni kafolatlash uchun korxonada "Sifatni ta'minlovchi tizim" tashkil etilgan bo'lishi kerak. Ushbu tizim dori vositalari yoki boshqa mahsulotni ishlab chiqarish korxonasidagi yoki xizmat ko'rsatish muassasasida tashkil etilishidan qat'iy nazar bir xil sifatni kafolatlashi aniq.

Faqatgina samarador "Sifatni ta'minlovchi tizim" tashkil etilgan korxonada boshqa standartlar talabiga javob beradigan dori vositasi yoki tibbiyot buyumlarining sifati birdek to'liq kafolatli bo'lishi ta'minlanadi.

Farmasevtiksifatitizimiquyidagielementlarnio'zichigaolishikerak:

- jarayonlar o'lchamlari va mahsulot sifatining monitoringi;
- oldini olish va tuzatish bo'yicha faoliyat olib borish;
- rahbariyat tomonidan o'zgarishlarni boshqarish va tahlil qilish;
- farmasevtik sifat tizimi doirasida monitoring olib borishda indikatorlar tasdiqlangan va foydalanilayotgan bo'lishi kerak.

"Sifatni ta'minlovchi tizim" ning asosiy maqsadi – bu:

- 1) ishlab chiqariladigan mahsulot xususiy talablarga doimo javob berishini ta'minlash;

2) “talabga javob bermaydigan” mahsulotni ishlab chiqarishga imkon qoldirmaslik. Mahsulot sifatini makafolatlayoladi? Ushbu tushuncha ishlab chiqarilgan mahsulotni faqat uni o‘ziga xos xususiyatlari talabidan kelib chiqib baholash noto‘g‘ri va bu tor ko‘lamda yondoshishlikni yuzaga keltiradi.

Nafaqat tayyor mahsulot, balki uni ishlab chiqarilishi va sotilishiga ta’luqli bo‘lgan barcha jarayonlar maxsus talablarga javob berish kerak. Ushbu talablar aniq qilib korxonaning ichki hujjatlarida yozilgan bo‘lishi lozim: xomashyo va materiallar sifatiga qo‘yiladigan xususiy talablar; asbob-uskunalariga qo‘yiladigan talablar hamda yarim tayyor va tayyor mahsulotga qo‘yiladigan talablar, malakali xodimlar, har jarayon rejalashtirilgan, jarayonlarni olib borish sharoitlari, standart ishlab chiqarish va boshqaruv jarayoni, shuningdek boshqa umumiy faoliyatiga qo‘yiladigan talablar majmuasi.

Korxona hujjatlarida keltirilgan talablar majmuasi butun ishlab chiqarish bosqichlari hamda mahsulot sifatiga birdek ta’sir ko‘rsatadi. Korxonadagi mavjud hujjatlarga asosan ishlab chiqarishning barcha jarayonlarini tashkil etilganida va ushbu hujjatlarda keltirilgan maxsus talablarga rioya qilinganida tayyor mahsulot to‘liq kafolatlangan, sifatli deb tan olinadi.

Mahsulot sifatini kafolatlash uchun ishlab chiqarish korxonasida mahsulot sifatiga bevosita va bilvosita ta’sir ko‘rsatadigan jarayonlar va ushbu jarayonlarda ishtrok etadigan xodimlar keltirilgan talablarga to‘liq javob berishi lozim va bunga isbot ham bo‘lishi, hamda barcha faoliyat hujjatlashtirilishi kerak.

Sifatsiz mahsulot ishlab chiqarmasligi uchun chora-tadbirlar ishlab chiqarilgan va har bir ishlab chiqarish jarayoni bosqichida paydo bo‘lgan muammoni to‘liq hal etadigan mutaxassislar belgilangan bo‘lishi kerak. Ushbu xodimlar vaziyatni to‘liq tushinishi, muammoni hal eta olishi hamda yaroqsiz bo‘lib qolgan mahsulotni nima qilishni va qayerga joylashtirishni oldindan bilishi kerak.

Ushbu tamoillarga amalda rioya etilishi korxonada “Sifatni ta’minlovchi tizim” ning mavjudligidan, samaradorligidan, hamda xodimlarning o‘z vazifasini to‘la bajarilishidan dalolat beradi.

Har bir mavjud tizimlar kabi “Sifatni ta’minlovchi tizim” ham korxonada ishlab chiqarilgan mahsulot sifatini ta’minlovchi bir-biri bilan bog‘liq bo‘lgan va bir-biriga ta’sir ko‘rsatadigan boshqa bo‘limlar bir butun tizimni tashkil etadi.

Farmasevtikasohasidasifat tizim rivojlanishining uchinchibosqichibosifat menejment hisoblanadi.

Mahsulot sifatini boshqarish tizimining asosiy elementlari

Mahsulot sifatini boshqarish tizimining asosiy elementlariga quyidagilarkiradi:

- Mahsulotni sotish uchun ruxsat olish jarayoni
- Xodimlarni boshqarish jarayoni (vazifalari, malakasini oshirish tizimi)
- Kerakli hujjatlarni boshqarish
- Ichki audit
- Tashqi audit
- Kontrakt asosida bajariladigan ishlar (texnik ishlanmalarni tuzish va muxokama qilishdagi ishtiroki)
- Reklamatsiyalarni ko‘rib chiqish
- Qaytarilgan mahsulotlar muomalasi
- Mahsulotni qaytarish tizimi
- Ist’emolchi va yetkazib beruvchini tanlash

- chetlanishlarni boshqarish
- o'zgarishlarni nazorat qilish
- kvalifikatsiyava validatsiyaishlarini tashkil qilish
- tuzatish va oldini olish ishlar bo'yicha tizim (SARA)
- sifat bo'yicha sharxlar
- sifat uchun havf-xatarlarni boshqarish

Sifatni ta'minlovchi elementlar

Ishlab chiqarish korxonasida "Sifatni ta'minlovchi tizim" ni tashkil etishda bir qancha asosiy majburiy elementlar ishtirok etadi. Quyida ushbu elementlarni ko'rib chiqamiz.

Sifat bo'yicha siyosat

Sifatni ta'minlovchi tizim" ni tashkil etish korxonada sifat bo'yicha siyosatni shakllantirishdan boshlanadi. Korxona rahbariyati, ishlab chiqariladigan mahsulot sifatini ta'minlash maqsadida asosiy yo'nalishi va maqsadni oldindan rejalashtirishi lozim. Ushbu hujjat katta tarbiyaviy ahamiyatga ega, shu sababli uni shior kabi barcha ko'rishi uchun osib qo'yish lozim. Sifatborasidagikorxonasiosatibutunkorxonaishchilarigatushunarlibo'lishikerak. Rahbariyat va xodimlar ushbu siyosatbilantanihgan va qo'llab-quvvatlangan bo'lishi kerak.

Korxonaning ishchi xodimlari "Sifatni ta'minlovchi tizim" ni tashkil etish va amalga oshirishda asosiy bosh bo'g'inlardan biri hisoblanadi. Shuning uchun "Sifatni ta'minlovchi tizim" ni korxonada joriy etishda sifatni oshirish bo'yicha qo'yiladigan talablar barchaga tushunarli bo'lishi ushbu tizimni ijobiy o'zlashtirilishi garovidir. "Sifatni ta'minlovchi tizim" ni samarali ishlashida bir fikrga ega jamoa bo'lishi va o'zgarishlar hamjihatlikda o'tkazilishi kerak.

Xodimlar javobgarligi va vakolatlari

Ishlab chiqariladigan mahsulot sifatini ta'minlashda ishchi xodimlarning javobgarligi, va kolati va bir-biri bilan ish yuzasidan muloqotga kirishishi aniq bo'lishi, korxonadagi xodimlar vakolati va javobgarligi tashkiliychizma (sxema) va xodimlarning lavozim yo'riqnomalari asosida belgilangan va hujjat orqali tasdiqlangan bo'lishi kerak.

Korxonaning tashkiliy chizmasi (sxemasi) ni qandaytushunishlozim?

Sifatni ta'minlash tamoillarini aniqlash uchun ishlab chiqarishda qaysi faoliyat mahsulot sifatiga bevosita ta'luqligini aniqlash kerak.

Albatta, bu dastlab – umumiy rahbariyat (direktor) mahsulot sifatiga javob beruvchi shaxs; ishlab chiqarish bo'limi yoki bo'limlari va omborxona, sifat nazorati bo'limlari, hujjatlarni yuritish bo'limi, savdo bo'limi – xomashyo va materiallarni hamda asbob-uskunalarini sotib olish uchun me'yoriy bo'lim, tayyor mahsulotni sotuvga chiqarishga mas'ul – logistika bo'limi – injenerlik xizmati – injenerlik va asbob – uskunalarini o'lchov – nazorati uchun mas'ul bo'lim, marketing bo'limi – is'etmolchi bilan ishlash bo'limi. Bu ro'yhatni yanada davom ettirish mumkin. Masalan, ilmiy – ishlab chiqarish korxonasi bo'lsa, unda albatta ilmiy tekshirish bo'limlari bo'ladi va hokazo. Korxona rahbariyati albatta har bir bo'limlardan qay biri ishlab chiqariladigan mahsulot sifatiga ko'proq ta'sir ko'rsatishini biladi va shu sababli o'zi tashkiliy chizmaning tarkibini (elementlarini) belgilaydi. Chizmadabo'limlarnibir-biribilanbog'lanishivaularnibir-birigabo'ysinishiko'rsatilishikerak.

Keyingi bosqich – boshqaruv bo'limlari boshliqlari uchun lavozim yo'riqnomasini tuzish va tasdiqlashdir. Lavozim yo'riqnomalarini tuzishda har bir rahbarning yetarli vakolatlar bilan ta'minlanganligiga e'tiborberishkerak. Masalan, 1-jadvalda ishlab chiqarishga javobgar shaxs majburiyatlarining eng minimal ro'yhati keltirilgan. Agar xodim ushbu ro'yhatda keltirilgan vazifalarga ko'ra ko'proq vakolatga ega bo'lsa, unda ro'yhat to'ldirilishi lozim.

Validatsiya tushunchasi. Validatsion ob'ektlar

Analitik tadqiqotlar natijasining xaqqoniyligi va maxsulot sifatining ta'minlanganligi validatsiyalash shartlarining qay darajada amalga oshirilganligiga bog'liq bo'ladi.

Farmatsevtik tahlilni amalga oshirishda analitik kimyoga tegishli bo'lmagan bir qator omillarni e'tiborga olishga to'g'ri keladi. Xozirgi vaqtda ko'pchilik analitik usullar (farmakopeya monografiyalaridan tashqari) korxonalar tomonidan ishlab chiqilayotganligi sababli, ularda qayd etilgan usullarni bajarish saviyasi va ijrochining bilim darajasi standart talablar ko'lamida bo'lmasligi mumkin.

Odatda maxsulot sifati turli analitik usullar yordamida turlicha konsentratsiyalarda va maxsulotning turli turkumlarida (seriyalarida) aniqlanib, qo'llanilgan usullar bir-birini to'ldirish uchun xizmat qiladi. Validatsiya farmatsevtik tahlilda maxsus meyorlar bo'yicha amalga oshirilib, qisqacha lekin atroflicha yoritib berilgan bayonnomalar yordamida turli omillarning olingan qiymatlarning aniqligiga bo'lgan ta'siri tushuntirib beriladi.

Bunday usullarni validatsiyalash tartibi sifat nazorati bo'limining rahbari tomonidan belgilanib, ayrim holat uchun xususiy sharoitlar ham e'tiborga olinadi. Qayta validatsiyalash (revalidatsiya) ishlab chiqaruvchi tomonidan asosiy moxiyatlar asosida amalga oshiriladi.

“Yangi farmatsevtik substantsiyasi” qo'llanmasida keltirilgan atamalar.

Analitik usullar validatsiya qilinganida JCh Q2M va Q2V yo'riqnomalarida keltirilgan atamalardan foydalaniladi.

Analitik uslubda qo'llanilgan analitik usul bilan birga namuna va reaktivlarni tayyorlash kabi qo'shimcha bosqichlar ham bayon qilinadi.

Analitik usul (YUSSX, GSX, YUQX va boshqalar) nazorat jarayonini olib borish mohiyatini belgilaydi.

Kimyoviy ishlanmani tekshirish (issledovaniya ximicheskoy razrobotki) – ya'ni farmatsevtik substantsiya ishlab chiqarish jarayonini masshtablash, optimallashtirish va validatsiyalash bo'yicha tekshirishdir.

Enantiomer aralashma- farmatsevtik substantsiya tarkibidagi yot aralashmaga molekula o'lchami mos kelib molekuladagi atomlarning fazoviy joylashishi bilan farq qiyadigan aralashma.

Begona yot aralashma - ishlab chiqarish jarayoniga bog'liq bo'lmagan yot moddalar hosil bo'lgan aralashma.

O'simlik preparatlari- (препарат растительного происхождения) – faol komponent sifatida faqat dorivor o'simlik xomashyosiga yoki ulardan olingan preparatlarni saqllovchi dori vositalari ba'zi xollarda noorganik moddalar va kimyoviy mahsulotlari ham qo'shilgan bo'lishi mumkun.

Identifikatsiyalash chegarasi – yot aralashmani aniqlash mumkun bo'lgan chegara miqdori tasnif bilan belgilanadi.

Yot aralashma turlari – yangi farmatsevtik substantsiya tarkibidagi identifikatsiyalangan va identifikatsiyalanmagan yot aralashmalar.

Yarim tayyor mahsulotlar yangi farmatsevtik substantsiyani olish jarayonida hosil bo'lgan modda bo'lib, yangi farmatsevtik substantsiya hosil bo'lishi uchun keyingi kimyoviy jarayonlar davom ettiriladi.

Identifikatsiyalash mumkun bo'lmagan yot aralashma (неидентифицируемая примесь)- faqat analitik sifat o'lchamlari (masalan: xromatogrammadagi ishlanish vaqti) ko'ra aniqlanuvchi, kimyoviy tuzilishi noma'lum bo'lgan yot aralashma.

Nazorat qilib bo'lmaydigan yot aralashma (неконтролируемая примесь)- yangi farmatsevtik substanssiyaning spetsifikatsiyasida ko'rsatilmagan, umumiy mezonlar bilan qayd etilgan yot aralashma.

“Yangi dori preparatlaridagi yot aralashmalar” qo'llanmasida keltirilgan atamalar.

Degradatsiyalanish mahsuloti (продукт деградации) – farmatsevtik substanssiyaning kimyoviy o'zgarish natijasida xosil bo'lgan yot aralashma. Parchalanish mahsuloti dori moddani olish jarayonida noto'g'ri saqlash natijasida tashqi omillar sababli (yorug'lik nuri, xarorat, namlik, havo kislorodi, otrof muxitining o'zgarishi yoki qo'shimcha moddalar yoki qadoqlash materiallari) hosil bo'lishi mumkin.

Degradatsiyalanish mahsuloti (продукт деградации) farmatsevtik substansiya yoki preparatda uchraydigan va tavsifi o'lchamlari orqali tasvirlangan parchalanish mahsuloti.

Ishlab chiqarish yuzasidan tadqiqotlar (исследования по разработке) – yangi dori preparat ishlab chiqarishni kengaytirish, optimallashtirish va validatsiyalash maqsadidagi tadqiqotlar.

Identifikatsiyalangan degradatsiyalanish mahsuloti (контролируемый продукт деградации, специфик деградацион продукт) – miqdoriy qiymat oralig'i spetsifikatsiyasida keltirilgan degradatsiyalanish mahsuloti nazorat qilinuvchi parchalanish mahsuloti identifikatsiyalangan yoki identifikatsiyalanmagan bo'lishi mumkin.

Standart namuna- dori vositalarining sifatini nazorat qilish usullarida qo'llaniladigan namunalar va ularning turlari haqida tegishli bo'limlarda ma'lumot beriladi.

Tayyor mahsulot – bir yoki birnecha farmatsevtik substansiya va qo'shimcha moddalar saqlovchi dori preparati.

Analitik usullarning validatsiyasi JCh yoki CRMR (SRMR/ JCh/381/95; JCh Q2A xujjati) xamda SRMR/ JCh/381/95; JCh Q2V xujjati asosida amalga oshirilib, bu xujjatlarda keltirilgan talablarga analitik usullar validatsiyasida to'la rioya qilinishi lozim. Bu ikki xujjat Q2(V1) “Analitik usullar validatsiyasi, mazmuni va metodologiyasi” nomli yagona xujjat xolida birlashtirilgan. Nazorat usulini turli ko'rsatkichlar bo'yicha bayon etilganda (analitik usullarning turli), masalan chinligi, miqdorini yoki yot aralashmalarni aniqlashda hususiyligi, to'g'riligi, ishlatilish ko'lamini kabi validatsion tavsiflar kengroq ko'rib chiqilib, bunda asosan ta'sir etuvchi moddalarning turli sinflari uchun (sintetik, ta'biy) bir xil validatsiya chizmasini qo'llash mumkin bo'ladi. Turli taxlil usullari uchun validatsiya xajmi ishlab chiqaruvchi tomonidan tuziladigan validatsiya rejasida belgilanadi. Rasmiy (farmakopeyaviy usullar) dori preparatini ishlab chiqaruvchi korxona tomonidan validatsiya qilinadi.

Ligand (лиганд, ligand)- metal ionlari bilan koordinatsion birikma xosil qilish qobiliyatiga ega bo'lgan organik modda molekulasini.

Yangi farmatsevtik substansiya (новая фармацевтическая субстанция, new pharmaceutical substance)- ma'lum xudud yoki davlatda birinchi marta ro'yxatga olingan terapevtik faol birikma. U avval ro'yxatdan o'tkazilgan farmatsevtik substanssiyaning xosilasi yoki tuzi xam bo'lishi mumkin.

Polimorf shakl (полиморфные формы, polymorphus forms) – bitta substanssiyaning turli kristallik shakllari. Solvatlanish yoki gidratatsiyalanish va amorf shakllar ham shu guruxga kiritiladi (psevdopolimorf shakllar).

Bo'lishi mumkin bo'lgan yot aralashma (потенциальная (возможная) примесь, potential impurity) – olinish bosqichida yoki saqlash jarayonida nazariy jixatdan xosil bo'lishi mumkin bo'lgan yot aralashmalar. Bu aralashmalar yangi farmatsevtik substansiya tarkibida bo'lmasligi ham mumkin.

Meyorlash (нормативные, qualification)- spetsifikatsiyada talab etilgan darajada ayrim yot aralashma yoki yot aralashmalar turini aniqlash yuzasidan ma'lumot olish va ularni baholash.

Meyorlash chegarasi (предел нормирования, qualification threshold) –yot aralashmani aniqlay olish chegarasi.

Reagent (реагент, reagent) –yangi farmatsevtik maxsulotni ishlab chiqarishda ishlatiladigan modda. Dastlabki moddalar,yarim tayyor maxsulotlar va erituvchilar bunga kirmaydi.

Nazorat qilinuvchi chegara (контролируемый предел (reporting threshold) - yot aralashmani aniqlayolish mumkin bo'lgan chegara. Nazorat qilinuvchi chegara va aniqlash chegarasi JCN Q2V qo'llanmasida bir hil mazmunga ega.

Erituvchi (растворитель, solvent)- yangi farmatsevtik substantsiyani olish va taxlil qilishda, eritmalar yoki suspenziyalar tayyorlash maqsadida ishlatiladigan noorganik yoki organik kimyoviy tuzilishga ega bo'lgan suyuqlik.

Nazorat qilinuvchi yot aralashma (контролируемая примесь, specified impurity) – yangi farmatsevtik substantsiyasining spetsifikatsiyasida ko'rsatilgan miqdoriy qiymat chegaralari belgilangan yot aralashma bo'lib, ular identifikatsiyalanmagan ham bo'lishi mumkin.

Dastlabki xom ashyo (исходное сырье, starting material- yangi farmatsevtik substantsiyani olishda foydalaniladigan modda bo'lib, uning kimyoviy tuzilishi, kimyoviy va fizika)

1. Analitik usulni validatsiyalashdan maqsad uning ko'zlangan maqsadni amalga oshirish uchun qay darajada yaroqli ekanligini baholashdan iborat. Buning uchun xujjatlar bilan rasmiylashtirilgan tajribalarni bajarish talab etiladi.

2. Analitik natijalarning to'g'riligi va ishonarligi dori vositalarining sifatini, samaradorligini va xafsizligini ta'minlashda katta ahamiyatga ega.

3. Shu sababli nazorat qiluvchi (регуляторные) tashkilotlar tomonidan tegishli me'yoriy talablar ishlab chiqilgan.

1990-yilda regulýator tashkilotlar va farmatsevtik korxonalar o'rtasida olib boriladigan muzokaralarni uyg'unlashtirish maqsadida dori vositalini qayd etishning ISN texnk talablari ishlab chiqilgan (AQSh, Yaponiya va Evropa davlatlari tomonidan). 2000-yilda „Analitik usul va uslublarning validatsiyasi” nomli dastlabki qo'llanma chop etilgan. Farmatsevtik faol ingiredentning miqdorini aniqlashda uning faolligini va eruvchanligini ham aniqlanadi.

Usulning xususiyligini aniqlashda bir analitik usulni ikkinchi usul bilan tasdiqlash mumkin.

Yangi dori pereparati uchun usulning qayd etiluvchanligi xaqidagi ma'lumotlar shart emas.

Validatsiya nima sababdan shu kunga qadar turli tortishuvlar va munorazalarga sabab bo'lmoqda Birinchidan ISN rahbariy ko'rsatmasi undan foydalanish uchun to'liq yo'riqnoma bo'lmay asosiy ma'suliyat talab qiluvchi tomonlar uchun ko'rsatmadir.

Substantsiyalarini ularning turli turkumini solishtirish orqali standartlashga erishiladi. Ta'sir etuvchi moddaning miqdoriy me'yori tegishli xujjatlar bilan rasmiylashtiriladi.

Boshqa substantsiyalar- terapevtik faolligi yoki tegishli markeri aniqlanmagan modda saqlovchi dori moddalar. Ular ma'lum analitik markerning miqdori bo'yicha standartlanmagan. Sabstantsiya tarkibidagi biologik faol birikma aniqlanishi lozim bo'lgan modda sifatida ko'rsatiladi.

Validatsiya turlari

Validatsiya jarayonini tartibga soluvchi talablar

Turli analitik usullarining validatsiya tavsifi va bajarilishi lozim bo'lgan minimal tahlil soni

Validatsion tavsif	Bajarilishi lozim bo'lgan eng kam tahlil soni	Analitik uslub		
		Miqdoriy tahlil tavsifi	Aralashmalarni aniqlash	
			Miqdori aniqlash	Ruxsat etiladigan chegarasini aniqlash
Xususiylik	-	+	+	+
Chiziqlilik	5	+	+	+
Diapazon		-	+	-
To'g'rilik	9 (3x3)	+	-	+
Pretsizionlik	6 yoki 9	+	-	+
Laboratoriya ichidagi prezitsionlik qayd etuvchanlik	namunaning 2 ta turkumida	+	-	+
Aniqlanish chegarasi	tahlil usuliga ko'ra	-	+	-
Miqdoriy tahlil chegarasi		+	-	+

Standartlangan ekstraktlar

Ekstraktlarni standartlash maqsadida qo'llanilgan analitik uslublarning xususiyligi quyidagilar asosida belgilanadi:

- ekstrakt tarkibidagi ta'sir etuvchi biologik faol modda qo'shimcha va yordamchi moddalar aralashmasida ishonchli tarzda aniqlanadi;
- aniqlanuvchi tasir etuvchi moddaning chinligi kimyoviy tuzilishi aniq bo'lgan standart namuna bilan xromatogrammadagi ushlanish vaqti va turli to'lqin uzunliklaridagi spektrlarini solishtirish yo'llari bilan amalga oshiriladi.

Uslubning xususiyligini baholash ekstrakt YUSSX xromatogrammasini standart namuna va autentik ekstrakt yoki chinligi ma'lum bo'lgan dori materialining xromatogrammalarini va extiyoj talabiga qarab ekstrakt ishlab chiqarishda foydalanilgan yordamchi moddalarning xromatogrammalari bilan solishtirish natijasida isbotlanadi. Autentik ekstrakt sifatida amaldagi spetsifikatsiyaga barcha o'lchamlari bo'yicha to'la mos keluvchi ekstrakt turkumi tanlab olinadi.

1.Miqdori tavsiflangan ekstrakt

Qo'llanilgan tahlil usulining xususiyligi quyidagilar bo'yicha tasdiqlanadi:

- ekstrakt tarkibidagi biologik faol komponentlar ularga yaqin bo'lgan yoki qo'shimcha moddalar orasidan ishonarli tarzda aniqlanadi.

- ekstrakt tarkibidagi tavsifiy komponentlar sifat va miqdoriy ko'rsatgichlar bo'yicha aniq standartlar bilan ularning xromatogrammadagi ushlanish vaqti va turli to'lqin uzunliklarida olingan spektrlariga ko'ra isbotlangan.¹

1.1.Boshqa (muqobil) ekstraktlar

Analitik uslubning xususiyligi ekstraktga xos bo'lgan ingredientlarni tasdiqlovchi belgilari (xromatogrammadagi cho'qqilarning mosligi) bo'yicha tasdiqlanadi. Bunda ekstrakt tarkibidagi qo'shimcha moddalar va yordamchi moddalarga tegishli bo'lgan cho'qqilar xalaqit bermaydi. Uslubning xususiyligi ekstrakt YUSSX xromatogrammasini ekstrakt tarkibidagi asosiy komponentning standart namunasi va autentik ekstrakt yoki autentik dori materiali (profil, ushlanish vaqti) va extiyoj taqoza qilgan holatda esa ekstraktni ishlab chiqarish jarayonida foydalanilgan yordamchi moddalarning xromatogrammalari bilan solishtiriladi. Miqdoriy tahlil maqsadida olingan xromatogrammalardan chinlikni aniqlash maqsadida ham foydalanish mumkin.

Odatda ekstraktlar tarkibi ko'p komponentli bo'lganligi sababli, uslubni bajarish shart-sharoitlariga amal qilingan taqdirda xromatogrammalarni boshqa moddalarning xromatogrammasi bilan almashtirib yuborish extimoli bo'lmaydi. Shuning uchun yuqorida keltirilgan solishtirish natijalari ularning chinligini aniqlashda etarli mezon xisoblanadi.

1.2 Dori preparati

1.2.1. Kimyoviy sintez yo'li bilan olingan substansiya preparati

Analitik tahlil uslubining xususiyligi dori preparati tarkibidagi ta'sir etuvchi biologik faol moddani tuzilishi aniq bo'lgan standart namuna bilan xromatogrammadagi cho'qqilarning ushlanish vaqti va spektrni solishtirish yo'li bilan tasdiqlanadi.

Uslubning xususiyligini baholash dori preparatining YUSSxromatogrammasini platsebo (faol substansiya saqlamagan barcha yordamchi moddalarning aralashmasi)ning ta'sir etuvchi modda standart namunasi yoki ta'sir etuvchi modda standarti qo'shilgan namunaning xromatogrammasi bilan solishtirib amalga oshiriladi.

Moddaning turli to'lqin uzunliklarida olingan spektrlari solishtirilmaydi.

1.2.2. Standartlangan ekstraktdan tayyorlangan dori preparati.

Analitik uslubning xususiyligi quyidagilar asosida isbotlanadi:

-dori preparatini tayyorlash jarayonida foydalanilgan barcha yordamchi moddalar xromatografiyalash sharoitida xromatogrammada cho'qqi bermaydi yoki bergan cho'qqilarda aniqlanuvchi moddaga hos bo'lgan cho'qqilardan keskin farq qiladi;

-ekstrakt tarkibidagi ta'sir etuvchi modda ekstrakt tarkibida boshqa moddalar bo'lishiga qaramay ishonarli tarzda aniqlanadi.

-dori preparati tarkibidagi ta'sir etuvchi moddaning chinligi kimyoviy tuzilishi aniq bo'lgan standart namuna bilan solishtirib isbotlangan

Solishtirish xromatogrammadagi cho'qqilarning ushlanish vaqti va turli to'lqin uzunliklaridagi spektrlari yordamida amalga oshirilgan.

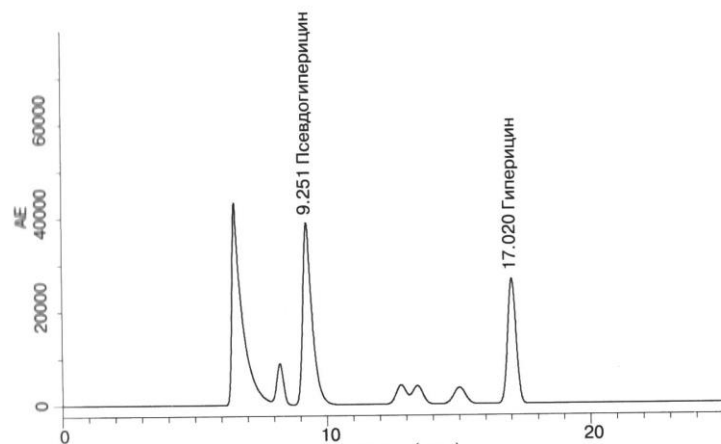
Miqdoriy tavsiflangan ekstraktdan tayyorlangan dori preparati

Uslubning xususiyligi quyidagilar asosida isbotlanadi:

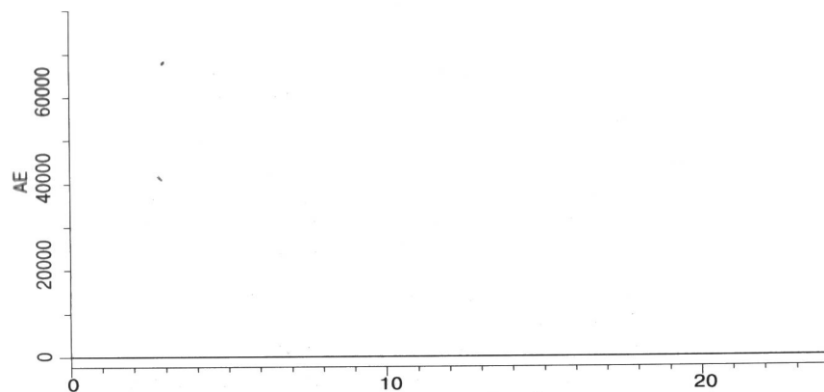
¹ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.

- dori preparatini ishlab chiqarish jarayonida foydalanilgan barcha yordamchi moddalar belgilangan xromatografiyalash sharoitida cho'qqi bermaydi yoki bergan cho'qqisi miqdori aniqlanayotgan komponentdan keskin farq qiladi;
- ekstrakt uchun xos bo'lgan aniqlanuvchi modda boshqa birikmalar orasidan qiyinchiliksiz aniqlanadi;
- tavsifiy komponentning chinligi tuzilishi aniq bo'lgan standart namuna yordamida ushlanish vaqti va turli to'lqin uzunlikdagi spektrlarini solishtirish orqali isbotlangan. Standart namunalar bo'lmagan taqdirda tavsifiy komponentning chinligini adabiy manbalarda keltirilgan ma'lumotlar asosida ham aniqlash mumkin.

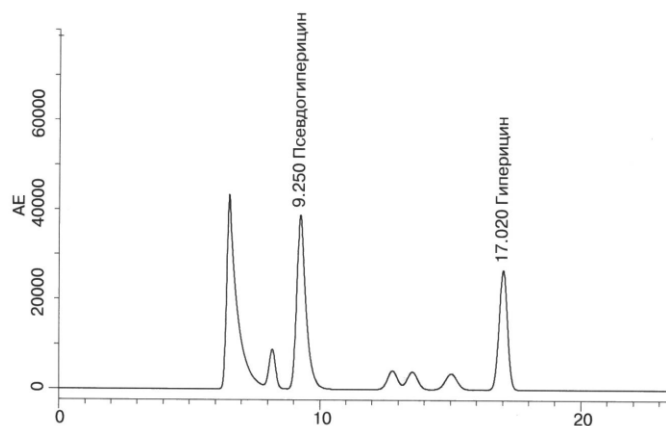
Uslubning xususiyligi dori preparatining YUSSX-xromatogrammasini plattsebo xromatogrammasi (ekstraktdan boshqa barcha komponentlar aralashmasi) bilan va chinligi isbotlangan ekstraktning xromatogrammasi yoki standart namunalar aralashmasining xromatogrammasi bilan solishtirib aniqlanadi.



Rasm 5. Zveroboy (dalachoy) ekstrakti saqlagan dori preparatining YUSSX – xromatogrammasi (to'lqin uzunligi 589 nm)



Rasm 6. Dori preparatning platsebo YUSSX – xromatogrammasi (to'lqin uzunligi 589 nm)



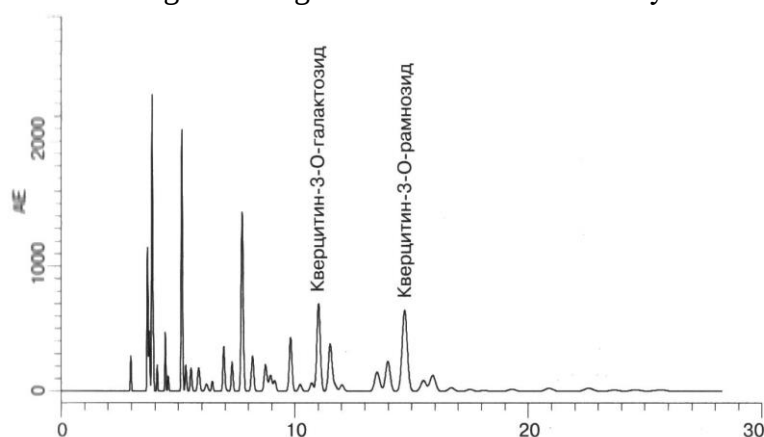
Rasm 7. Zveroboy (dalachoy) ekstraktining YUSSX – xromatogrammasi (to'liqin uzunligi 589 nm)

1.2.4. Qayin daraxtidan olingan quruq ekstrakt saqlagan dori preparati.

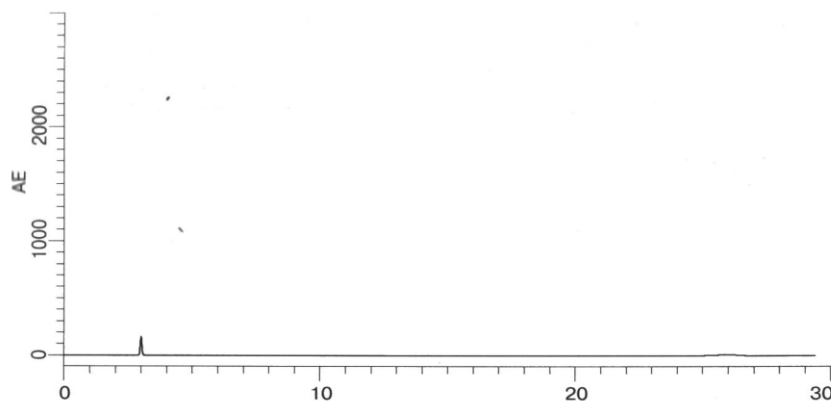
Tahlil uslubining xususiyligi quyidagilar asosida isbotlanadi:

- dori preparatini ishlab chiqarish jarayonida qo'llaniladigan barcha moddalar xromatografiyalashning belgilangan sharoitida xromatogrammda xech qanday cho'qqi bermaydi yoki bergan cho'qqilar ekstrakt uchun xos bo'lgan tasnifiy komponentlarning cho'qqilaridan farq qiladi.
- ekstrakt tarkibidagi identifikatsiyalash maqsadida tanlab olingan modda (tasnifiy komponent) boshqa moddalar orasidan osonlik bilan aniqlanadi.
- identifikatsiyalanuvchi moddaning chinligi kimyoviy tuzilishi isbotlangan standart namunaning xromatogrammadagi ushlanish vaqti va turli to'liqin uzunliklardagi spektri bo'yicha aniqlanadi. Solishtirish uchun standart namuna bo'lmagan taqdirda dori preparati tarkibidagi farmatsevtik faol moddalar xromatografiya maxsulotlari banki yoki boshqa adabiy manbalar yordamida identifikatsiyalanishi mumkin.

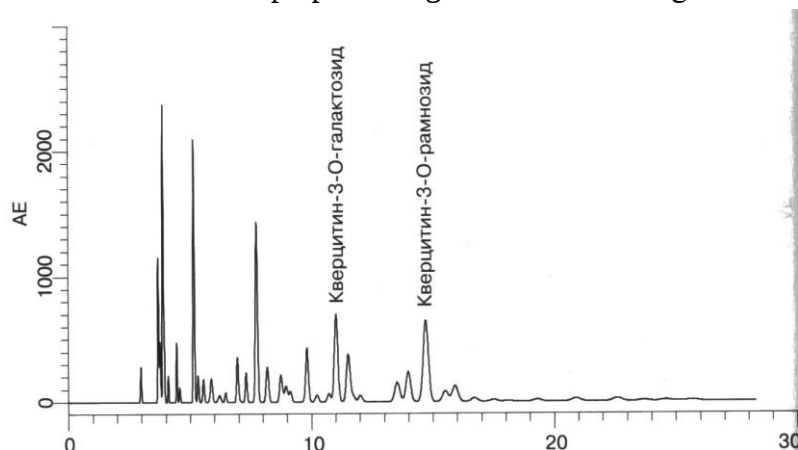
Uslubning xususiyligi (специфичность) YUSSXni platsebo (dori preparatidagi qo'shimcha moddalar aralashmasi)ning ekstraksiz olingan xromatogrammasi va ekstrakt standart namunasining xromatogrammasi bilan solishtirish yo'li bilan aniqlanadi.



Rasm 8. Qayin bargi quruq ekstrakti saqlagan dori preparatining YUSSX – xromatogrammasi (to'liqin uzunligi 589 nm)



Rasm 9. Platsebo dori preparatining YUSSX-xromatogrammasi (260 nm to'liqin uzunligida)



Rasm 10. Qayin bargining quruq ekstraktning YUSSX – xromatogrammasi 260 nm to'liqin uzunligida)

Odatda tegishli xromatogrammalar dori preparatidagi farmatsevtik faol ingredientlarning miqdoriy tahlili uchun olinib, usulning miqdoriy tavsif uchun xususiyligi isbotlansa, chinlik uchun ham xususiylik isbotlangan xisoblanadi.

Mavzu bo'yicha savollar

1. Enantiomer aralashma-deb nimaga aytiladi ?
2. Ishlab chiqarish jarayoniga bog'liq bo'lmagan yot moddalar hosil bo'lgan aralashma qanday nomlanadi ?
3. Yot aralashma turlarini sanang ?
4. Farmatsevtik substansiyaning kimyoviy o'zgarish natijasida xosil bo'lgan yot aralashmaga qanday maxsulot deyiladi ?
5. Standart namuna bilan tayyor maxsulot o'rtasidagi farqlarni sanang ?
6. Ligand deganda nimani tushunasiz unga misollar bilan namuna keltiring ?
7. Ekstraktlarni standartlash maqsadida qo'llanilgan analitik uslublar ?
8. Miqdori tavsiflangan ekstrakt deganda nimani tushunasiz ?
9. Uslubning chiziqliligiga tekshiriluvchi eritmadagi moddaning kontsentratsiyasi necha C gacha bo'lgan xolatlarda aniqlanadi ?
10. Kvalifikatsiya atamasiga tarif ?

Adabiyotlar

1. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с.

2. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.
3. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use. Renewal.- Geneva. 2010.- 25 P.
4. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. и т.п. Валидация лекарственных средств. - Москва, 2010.- 285 s.

2– mavzu. Validatsiyaning hujjatlar to‘plamini tuzishning nazariy asoslari.

1. Spesifikatsiyalar

2. Spesifikasiatsiyalarning chetlanishlari

Tayanch iboralar: Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida ke rak bo‘lgan xujjatlar teplami. SOPlar, master plan tuzish va uning axamiyati. Olingan natijalar asosida bayonnomalar rasmiylashtirish.

1. Spesifikatsiyalar

GMP qoidalarida ishlab chiqarishda foydalanadigan hujjatlar turi belgilangan bo‘lib, ularga sanoat reglamenti, texnologik instruksiya va qadoqlash bo‘yicha instruksiya, seriya uchun bayonnomalar, turli boshqa instruksiyalar, usullar , standart operatsion jarayonlar va spesifikatsiyalar kiradi.

Spesifikatsiya (specification) ishlab chiqarishda foydalanadigan yoki olinadigan mahsulot va materiallarga qo‘yilgan talablarni saqlovchi hujjat bo‘lib, u dori vositasining sifatini baholash uchun asos bo‘lib xisoblanadi.

Spesifikatsiyalar quyidagi material va mahsulotlar uchun ishlab chiqiladi:

- dastlabki, yordamchi va qadoqlash uchun mo‘ljallangan materiallar;
- oraliq mahsulot;
- tayyor mahsulot.

Spesifikatsiyalarda ko‘rsatiladi:

- mahsulot (material) nomi, ishlab chiqarishning ichki ichki xos raqamiga havolasi bilan;
- farmakopeya maqolasi yoki boshqa me‘yoriy hujjatga havola;
- mahsulot (material) ning asosiy xususiyatlari;
- tahlillar olib borish va namunalarni olish tartibi (tahlil usuliga havola);
- saqlash sharoiti va ehtiyotkorlik choralari (instruksiya ko‘rsatma);
- saqlanish muddati va takroriy tahlillar vaqti va b. ma’lumotlar.

Materiallar uchun spesifikatsiya shakli

Firma nomi	spesifikatsiya	sanasi	Bet
	Bo‘lim: Sifatni nazorat qilish bo‘limi	Kirish sanasi	Redaksiya sanasi
Instruksiya/usul nomi			
Nomi		materiallar	
SS, TSh, FM			
ta’minlovchilar		ta’minlovchilar ro‘yxati	
qadoqlash, saqlash sharoiti		masalan, og‘zi mahkam yopilgan	

	konteynerlarda, xona haroratida	
Namunani olish usuli		
Aniqlanuvchi koʻrsatkich	Natija	Koʻrsatkichni baholash usuli
Tashqi koʻrinishi	Oq kristallik kukun yoki oq tekis kristallar	havolaga koʻrsatma
Tarkibi (formulasi)		
miqdori	Quruq moddaga nisbatan % dan kam yoki %dan koʻp boʻlmasligi kerak	havolaga koʻrsatma
Miqdoriy xususiyatlarini aniqlash		havolaga koʻrsatma
Ishlab chiqdi F.I.Sh. Imzo ,sana	kelishildi F.I.Sh. Imzo ,sana	Tasdiqladi F.I.Sh. Imzo ,sana

Oraliq va tayyor mahsulotlar uchun spesifikasiya shakli

Ishlab chiqaruvchi-korxonaning nomi	Spesifikasiya	Sanasi	Beti
	Bo'lim: sifatni nazorat qilish bo'limi	Kirish sanasi	Taxminiy fikr
Tabletka nomlanishi, 50 mg (misol)			
t/r	parametrlar	FM bo'yicha me'yorlar	Usulga havola
1	tashqi ko'rinishi		
2	Tarkib		
3	og'irligi		
4	Chinligi		
5	Eruvchanligi		
6	rN		
7	yot aralashmalar		
8	mikrobiologik tozaligi		
9	Qadoqlash		
10	Yorliqlash		
11	Saqlash		
12	saqlanish muddati		
Shtrix kodi			
Namuna olish			
Ishlab chiqdi F.I.Sh. Imzo, sana	Kelishildi F.I.Sh. Imzo, sana	Tasdiqladi F.I.Sh. Imzo, sana	

2. Spesifikasiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar)

Dori vositalarini ishlab chiqarishda turli xil chetga chiqishlar yoki muvofiq kelmasliklar kuzatilishi mumkin. Mavjud chetga chiqishlar yoki muvofiq kelmasliklarni tahlil qilish, natijalarni tekshirish, ularni oldini olish va yo'qotish bo'yicha zarur choralarini ko'rish muhim ahamiyatga ega. Spesifikasiyalarda keltirilgan talablardan chetga chiqishlar yoki muvofiq kelmasliklarni

nazorat qilish, muammoli joylarni aniqlash va ularni yo‘qotish sifatsiz mahsulotlarni sotuvga chiqarishning oldini oladi.

AQSh da FDA ning spesifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar)ni tahlil (out-of-specification - OOS) qilish bo‘yicha 5 ta qismdan iborat bo‘lgan qo‘llanma ishlab chiqilgan.

I Kirish

II Asosiy qoidalar

III Nazorat qilish natijalari va spesifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

1 bosqich: Laboratoriyalardagi tahlillar

A. Operatorning mas‘uliyati yoki javobgarligi

V. Rahbarning mas‘uliyati

IV Spesifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

2 bosqich: To‘liq tekshirish

A. Mahsulot tahlili

V. Laboratoriyadagi qo‘shimcha tahlillar

S. Tahlil natijalarini rasmiylashtirish

V Xulosa

A. Tahlil natijalarini baholash

V. Nimalarga ahamiyat berish kerak

S. Xisobotni taqdim etilishi.

Spesifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar) – bu spesifikatsiya yoki boshqa me‘yoriy hujjat tarkibiga kirmay qolgan har qanday nazorat natijalarining turi bo‘lib, u shuningdek ishlab chiqarish ichidagi nazorat natijalariga ham tegishli.

Mazkur qo‘llanma dori vositalari, faol farmasevtik substansiyalar, qo‘shimchalar, oraliq mahsulotlar va boshqalarning kimyoviy tahlillariga tegishli.

Laboratoriyalardagi tahlillar tayyor dori vositalari, oraliq mahsulotlar, birlamchi va qadoqlov materiallarning spesifikatsiya, shuningdek turg‘unlikga qo‘yilgan talablarga mos kelishini tasdiqlashi kerak. Ushbu holat kontrakt asosidagi ishlab chiqarishga ham tegishli².

Mazkur qo‘llanmaning 3 ta qismiga izoh beramiz.

III Nazorat qilish natijalari va spesifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

1 bosqich: Laboratoriyalardagi tahlillar

Spesifikatsiyalar talablaridan har qanday og‘ishlar (chetga chiqishlar) kuzatilsa uning sabablarini aniqlash kerak. Bu bo‘lishi mumkin:

- laboratoriyadagi xatolik yoki
- texnologik jarayondagi kamchilik.

Agar seriyaning sifati spesifikatsiyalar talabiga to‘g‘ri kelmagan bo‘lsa, u holda mahsulotning boshqa seriyalarida yoki boshqa mahsulotda xuddi shunday nuqsonni bor yoki yo‘qligini tahlil qilish, sababini topish va uni yo‘qotish yo‘lini ishlab chiqish kerak bo‘ladi. Ushbu ishlar barchasi rasmiylashtirilgan bo‘lishi lozim.

Tahlil olib borishda avvalamo asboblarning aniqligi tekshiriladi, agar laboratoriyalar tahlillarida xatolik bo‘lmasa, u xolda katta miqyosda tekshirishlar olib boriladi.

A. Operatorning mas‘uliyati yoki javobgarligi

Tahlil natijalarining to‘g‘riligi avvalambor operator (laborant)ning zimmasida bo‘lib, u birlamchi ma‘lumotlarni beradi, agar xatolik undan o‘tgan bo‘lsa boshqa tekshiruvlar

²Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с

o'tkazilmaydi. Operator o'z ishini mukammal bilishi kerak (analitik usulni, asboblarni, olingan natijalarni tahlil qilishni va x.).

Agar chetlanishlar aniqlansa operator nazorat va standart namunalarni saqlashi (agar utrg'unligi bo'yicha to'g'ri kelsa) va bu haqda rahbarni ogohlantirishi kerak. Usulning aniqligi zudlik bilan tekshiriladi. Agar xatolik aniqlansa (namuna to'kilib ketgan bo'lsa) darhol rasmiylashtirilishi lozim.

V. Rahbarning mas'uliyati

Rahbar chetlanishlarni tezlik bilan baholashi lozim. Chetlanishlarni baholashda u ob'ektiv omillarga (foydalanilgan reaktivlar, eritmalar, asboblarning xolati, shisha idishlar va b.) tayanishi kerak:

1. operatorning foydalanilgan tahlil usulini bilishiga ishonch hosil qiladi;
2. tahlilning birlamchi natijalarini ko'rib chiqadi;
3. tahlilning birlamchi natijalarining to'g'ri olinganligi va ularga to'g'ri ishlov berilganligini tekshiradi;
4. asboblarning to'g'ri ishlayotganligi tekshiradi;
5. ishlatilgan reagentlar, eritmalar, standartlarni ularning spetsifikatsiyalariga mos kelayotganligini tekshiradi;
6. usulning to'g'ri ishlayotganligi tekshiradi;
7. Olib borilgan tahlillar rasmiylashtiradi.

IV Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

2 bosqich: To'liq tekshirish

Agar tekshiruvlar xatoliklar laboratoriyada emasligini ko'rsatsa, u xolda to'liq tekshiruvlarni o'tkazish kerak bo'ladi: ishlab chiqarishni to'liq tahlili, namunalarni olish usullari, laboratoriyalardagi qo'shimcha tadqiqotlar va b. Endi ishlab chiqarilgan mahsulotga chetlanishlarning ta'siri o'rganilishi lozim.

A. Mahsulot tahlili

To'liq tekshiruv asosan sifatni nazorat qilish hamda ishlab chiqarish, texnik va boshqa bo'limlar hamkorligida sinchiklab va tezkorlik bilan olib borilishi kerak. Tekshirish tugagach xisobot tayyorlanadi. Xisobot quyidagilarni o'z ichiga oladi:

1. chetlanish sababini aniq ko'rsatish;
2. chetlanishga sabab bo'lgan ishlab chiqarish omillari;
3. hujjatlarni ko'rib chiqish natijalari, aniqlangan yoki bo'lishi mumkin bo'lgan xatoliklar ko'rsatilgan;
4. oldingi tekshiruvlar natijalari, agar avval ham shunday xatoliklar kuzatilgan bo'lsa;
5. Chetlanishlarni oldini olish chora-tadbirlarining bayoni.

Agar chetlanishlar sabablari aniqlansa tekshiruvlar to'xtatiladi va mahsulot qaytarib olinadi. Chetlanish mahsulotning boshqa seriyasi bilan bog'liq bo'lsa, u xolda qo'shimcha tekshiruvlar olib boriladi. Agar mahsulot tekshirilgandan so'ng qayta ishlangan bo'lsa, bu haqda xisobotda ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish bo'limlari xodimlari tomonidan imzolangan xolda ko'rsatilishi kerak. Xatolik loyihada, mahsulotni ishlab chiqarish jarayoni yoki hujjatida bo'lishi mumkin, masalan, mahsulot tarkibining turg'un emasligi, bosqichlardagi chetlanishlar. Ushbu xolatlarda mahsulot ishlab chiqish texnologiyasini qayta ko'rib chiqish talab etiladi.

V. Laboratoriyadagi qo'shimcha tahlillar

Kerak bo'lganda laboratoriyada qo'shimcha tahlillar olib boriladi, birlamchi namunani takror tahlil qilish va namunani takroriy olish.

Takroriy tahlil

Namuna avval tekshirib chetlanish kuzatilgan seriyadan olinadi. Bunda asboblarning to'g'ri ishlayotgani, namuna bilan to'g'ri foydalaniyotganligi (namuna eritmasi) tekshiriladi. Tahlillar avvalgisidan tajribasi kam bo'lmagan operator tomonidan bajarilish kerak. Takroriy tahlillarni o'tkazish soni tahlil usullariga bog'liq bo'lib, ular avvaldan asoslangan va belgilangan bo'lishi kerak. Takroriy tahlillar natijalari olingandan so'ng avvalgi natijalar "qoniqarsiz" deb topiladi va belgilangan xolda rasmiylashtiriladi, saqlanadi.

Namunani takroriy olish

Dastlabki namuna yetarli darajada bo'lib, chetlanishlar extimoli bo'lganda undan yana takror foydalanish imkoni bo'lishi kerak. Namunalar to'g'ri olinmagan yoki seriya sifatini baholash uchun ishonchli emas degan ehtimollik bo'lishi mumkin. Masalan, bitta namunaning tahlil natijalari bir-biridan keskin farq etsa. Bunday xollarda namuna takror olinadi. Agar namuna olish usuli adekvat bo'lmasa, u xolda sifatni nazorat qilish bo'limi tomonidan namuna olishning yangi usuli ishlab chiqiladi, tekshiriladi va tasdiqlanadi.

WHO ning talabiga ko'ra namuna kamida ikki tahlilga mo'ljallangan bo'lishi kerak.

S. Tahlil natijalarini rasmiylashtirish

Xisobot tayyorlanganda olingan natijalar o'rtacha qilib olinadi yoki keskin ajralib turadigan natijalarni ko'rsatish mumkin.

Natijalarni o'rtacha qilib olish aniqlash usulida ruxsat etilgan bo'lsa qo'llaniladi. Ko'pincha natijalarning o'rtacha qiymati olinadi, bu esa xatoliklarga olib kelishi mumkin. Masalan, tabletkalar ishlab chiqarishda massaning bir xilligini tekshirishda aralashmaning turli nuqtalaridan namuna olinadi. Bu yerda natijalarni o'rtachasini olish mumkin emas, sababi tahlilning maqsadi turli nuqtalardan olingan natijalarni solishtirish-dir. Yoki spesifikatsiyada chetlanish chegarasi 90 dan 100% gacha belgilangan bo'lsa, birinchi tahlilda olingan natijalar 89, 90 va 91%, ikkinchisida esa -80, 85 va 105% ni ko'rsatdi. Ikkala holatda ham o'rtacha qiymat 90% ni tashkil etdi, ammo qaytaruvchanlik turlicha. Mazkur holatlarda natijalarning o'rtacha qiymatini olish xatolikga olib kelishi mumkin.

Ba'zida tahlillar bir biridan keskin ajralib turuvchi natijalarni beradi, bu natijalarni to'g'ridan - to'g'ri tashlab yuborilmaydi, ular mahsulot tarkibidagi o'zgarishlar natijasida paydo bo'lgan bo'lishi mumkin.

V Xulosa

Spesifikatsiyadan chetlanishlarni o'rganish tugagandan so'ng olib borilgan ishlar yuzasidan xisobot yoziladi, unda chetlanish sababi, seriya sifatini baholash va mahsulotni chiqarish yoki chiqarmaslik to'g'risidagi qaror qabul qilinadi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan meyoriy hujjatlar.
2. Spesifikatsiyalar. Spesifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar)
3. Materiallar uchun spesifikatsiyalar
4. Oraliq va tayyor mahsulotlar uchun spesifikatsiyalar
5. Spesifikatsiyalardan og'ishlarni tahlil qilish
6. Nazorat qilish natijalari va spesifikatsiyalardan og'ishlar tahlili
7. Laboratoriyadagi qo'shimcha tahlillar
8. Chetlanishlarni baholashdagi rahbarning mas'uliyati

Adabiyotlar

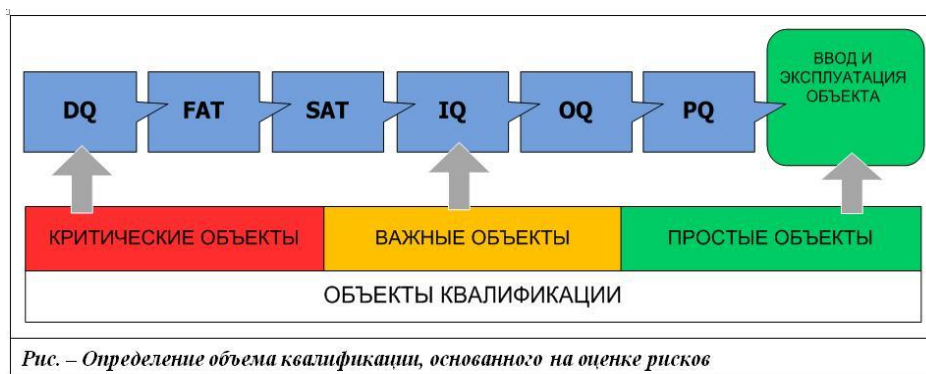
1. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.
2. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
3. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
4. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесены Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.
5. Руководство правила для производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного назначения Таможенного Союза (правилана для управления производственной практики– Good Manufacturing Practice – GMP)- – М.: Remedium, 2012. – 264 s.
6. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
7. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.
8. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.
9. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use. Renewal.- Geneva. 2010.- 25 P.

3. Mavzu: Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida texnik jarayonlar

Reja:

1. Sanoat miqyosida dori vositalari ishlab chiqarishda “validatsiya” va “kvalifikatsiya” atamallari va asosiy qoidalar
2. Validatsion parametrlar
3. Prezionlikni aniqlash usuli

Tayanch iboralar: Maxsulot, qadoqlov vositasi, yordamchi moddalar, saqlash va transportirovka qilish. Personalni doimiy ravishda malakasini oshirish. Asbob uskunalarini xolatini nazorat qilish. Personalning shaxsiy gigienasi. Texnologik jarayonlarning nazorati. Xona nazorati. Tayyor va yarim maxsulotlar nazorati.



Sanoat miqyosida dori vositalari ishlab chiqarishda “validatsiya” va “kvalifikatsiya” atamallari va asosiy qoidalar

Farmatsevtika sanoatida validatsiyalashning shart ekanligi “GMP talablari asosida dori vositalarini ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilish qoidalari” OST 42-510-98 da keltirilgan.

Validatsiya uskunalari, ishlab chiqarish sharoiti, texnologik jarayon, yarim tayyor va tayyor mahsulotlarning amaldagi reglament yoki meyoriy xujjat talablariga mosligini xujjatlashtirilgan tasdig'idir.

Ishlab chiqarish korxonasi tegishli texnologiya reglamentga to'liq amal qilgan xolda farmakopeya maqolasi talablariga mos keladigan mahsulot olishning barcha ishlab chiqarish elementlarining ishonchligini baholash maqsadida tekshirish va olingan natijalar hamda xulosalarni yozma qayd etishi kerak.

FDA (1987) yo'riqnomasida validatsiyaga ma'lum jarayon avvaldan belgilangan spetsifikatsiya va sifat mezonlariga javob beradigan, sifati barqaror mahsulot chiqarishni yuqori darajadagi ishonch bilan tasdiqlaydigan xujjatlashtirishdir.

MU 64-04-001-2002 ga ko'ra kvalifikatsiya (Qualification) validatsiyaning tarkibiy tayyorgarlik bo'limi bo'lib, loixaj xujjatlari, uskunalari, muxandislik tizimi va ko'zda tutilgan va qayd etiluvchi natijalarga erishishning xujjatlashtirilgan tasdig'idir.

Shuning uchun ob'ektga bog'liq xolda va avvaldan belgilab olingan maqsadga qarab "validatsiya" yoki "kvalifikatsiya" atamasi qo'llaniladi.

2-jadval

"Validatsiya" yoki "kvalifikatsiya" atamalarini qo'llanilishi

Farmatsevtik ishlab chiqarishning elementlari	Kvalifikatsiya	Validatsiya
Ishlab chiqarish binosi Muxandislik tizimi	+++	
Texnologik va nazorat-o'lchov uskunalari	+++	
Analitik usullar	++-	
Ishlab chiqarish jarayoni		+++
Nazorat operatsiyalari		+++
(sifat nazorati bo'yicha)		+++
Yordamchi jarayonlar		+++
Kompyuter tizimi	+	++

MU 64-04-001-2002 ga ko'ra quyidagilar validatsiya ob'ektlaridir:

- 1) Texnologik jarayonlar;
- 2) Analitik usullar;
- 3) Tozalash jarayonlari;
- 4) Binoga sanitar ishlov berish;
- 5) Texnologik va laboratoriya uskunalari
- 6) Yarim tayyor mahsulot va tayyor mahsulot sifatiga bevosita ta'sir etuvchi muxandislik tizimlari (toza suv, bug', inert gazlar, siqilgan xavo bilan ta'minlash)
- 7) "Toza" binolar va bo'limlar "sovuq" xonalar va boshqalar
- 8) Ishlab chiqarish jarayoni va nazorat bilan bog'liq bo'lgan kompyuter tizimlari;

Quyidagilar validatsiyalanmaydi

- 1) Yarim tayyor mahsulot va tayyor mahsulot sifatiga ta'sir etmaydigan uskunalari;

- 2) Mahsulot sifatiga bevosita ta'sir etmay, ishlab chiqarish jarayonining uzluksizligini ta'minlovchi muxandislik tizimlari (energiya, bug', suv va boshqalar bilan ta'minlash tizimlari)
- 3) Bino va imoratlarining umumiy konstruktiv elementlari
- 4) Ishlab chiqarish jarayoni bilan bevosita bog'liq bo'lmasdan yordamchi kompyuter tizimlari

Kvalifikatsiya hamda validatsiyaning turlari va bosqichlari

OST 42-510-98 tarmoq standartiga ko'ra validatsiyaning asosiy elementlari quydagilardan iborat:

- 1) Asosiy va yordamchi texnologik uskunalarni shu jumladan kompyuter tizimlarining ishlashi va o'rnatilishini baholash;
- 2) Texnologik jarayon o'lchamlari va shartlarini baholash
- 3) Jarayonda yo'l qo'yish mumkin bo'lgan chetlanishlar meyorini baholash;
- 4) Tahlil usulini baholash;
- 5) Texnologik jarayonini attestatsiyalovchi xisobotlar va bayonnomalar tuzish;

Bi elementlarining atroflicha bayoni MU 64-04-001-2002 xujjatida keltirilgan bo'lib, unda quyidagilar bayon etilgan.

- 1) Dizayn kvalifikatsiyasi
- 2) Uskunalar o'rnatish (montaj) kvalifikatsiyasi
- 3) Faoliyat olib borish (funktsionirovanie)
- 4) Ishlatish (ekspluatatsiya) kvalifikatsiyasi
- 5) Validatsiya jarayon kvalifikatsiyasi
- 6) Analitik usullar validatsiyasi
- 7) Tozalash validatsiyasi
- 8) Kompyuter tizim validatsiyasi

Validatsiyalash turli bosqichlarni puxta tayyorgarlik ko'rish va rejalashtirishni talab etadi. Bundan tashqari bajarilishi lozim bo'lgan ishlar amaldagi me'yoriy xujjatga ko'ra tegishli ketma-ketlikda bajarilishi ko'zda tutiladi.

Dizayn kvalifikatsiyasi 42-510 (GMP) tarmoq standartiga ko'ra amalga oshirilib, buning uchun ishlab chiqarish korxonasiga sotib olinadigan uskunalar, binoning tuzilishi, muxandislik tizimi spetsifikatsiya ishlab chiqadi, ya'ni tegishli loyixa yoki texnik xujjat tayyorlaydi.

Montaj kvalifikatsiyasi texnologik va laboratoriya uskunasi o'rnatilishni, muxandislik tizimi, "toza" xonalar tikshiriladi. So'ng faoliyat olib borish kvalifikatsiyasi o'tkaziladi. Bunda texnologik va laboratoriya jixozlari, muxandislik tizimi, "toza xonalarning" jixozlanishi o'rganiladi. GQ jixozlar xususiy statik aspektlarni, OQ-qisqa muddatli sinovlarning xususiy dinamik tavsifi bilan, PQ - uzoq muddatli sinovlarning xususiy dinamik tavsifini amalga oshiradi.

Havo bilan taminlash, suv bilan taminlash, bug' bilan taminlash va ishlab chiqarish kritik operatsiyalarni bajaruvchi yordamchi uskunalar, masalan avtoklavlar, quritish javonlari depirogeneratsiya uskunolari (quruq qizdirish shkaflari, tunnelar) yoki liofillash uskunolari kvalifikatsiya, faoliyat yuritish va ekspluatatsiya kabilarda o'tkaziladi.

Ekspluatatsiya kvalifikatsiyasi quyidagi tizim kategoriyalari va uskunalar uchun majburiydir.

Tizimlar	Uskunalar
Havo berish Siqilgan havo berish “toza bug” tizimi Bug’ berish tizimi Tozalangan suv olish va uzatish tizimi In’eksion suv olish va uzatish tizimi	Avtoklavlar Depirogenlash shkaflari yoki tunnel Plofenizatorlar TSentrifugalar

Jarayon validatsiyasi berilgan vazifalarning bajarilishi doimiyligini (berilgan o’lchamlarni bajarilishini) xujjatlashtirilgan tasdig’ini olish maqsadida amalga oshiriladi.

Shunday qilib OSt 42-510-98 tarmoq stardarti bo’yicha asosiy va yordamchi texnologik qurilmalar va montajni baholash kvalifikatsiyalashning turli bosqichidan iborat.

Validatsiya o’tkazishning umumiy chizmasi (MU 64-04-001-2002)

Validatsiyalash ob’ekti	Dastlabki bosqich	Asosiy bosqich
Analitik usullar	JQ va DQ bosqichida laboratoriya uskunasi kvalifikatsiyasi	Farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullar validatsiyasi
Texnologik jarayon	JQ, DQ va RQ bosqichlari kvalifikatsiyasi	Har bir jarayonni validatsiyalash (RV-validatsion bayonnomani tuzish)
Qo’shimcha jarayonlar (tozalash, sanitar ishlov berish)	Tozalash va boshqa jarayonlarni validatsiyalash	Har bir jarayonni validatsiyalash (RV-validatsion bayonnomani tuzish)
Muxandislik tizimini (toza havo, suv, bug’, inert gaz, siqilgan havo bilan ta’minlash)	Tizimning ayrim elementlarni kvalifikatsiyalash (masalan kritik zonalar, filtrlar, kompter tizimi)	Tizimning JQ, DQ va RQ kvalifikatsiyasi
Ishlab chiqarish va laboratoriya xonalar (“toza” bino va “sovuq” xona zonalari)	JQ osqichi kvalifikatsiyasi	Binoning jixozlangan xolatida kvalifikatsiya (DQ va RQ)

Farmatsevtik korxona samarali validatsiya jarayonini o’tkazishi uchun quyidagi tadbirlarni bajarishi lozim:

- ishlab chiqarish jarayonini ifodalovchi xujjatlarni to’laligicha tayyorlash
- uskunalar uchun tegishli talablar qo’yish (tizimlar, binolar uchun) va ularni shu talablar asosida sotib olish
- uskunalar uchun tegishli talablarga ko’ra o’rnatish (muxandislik tizimlari va binolar) va ularni ishga tushirish
- validatsiyalanuvchi jarayonni puxta o’rganish va monitoring uchun kerakli natijalar olishni belgilash

Farmatsevtik korxona vaziyatga qarab validatsiyaning quyidagi sanab o’tilgan turlaridan birini tanlash mumkin.

4-5 – mavzu Farmatsevtik tahlilda qo'llaniladigan analitik usullarni validatsiyalashi.

Validatsion parametrlar

Usulning qayd etiluvchanligi tasdiqlansa oraliq pretsizionlikni aniqlash shart emas. Agar analitik usulning xususiyligi etarli bo'lmasa boshqa analitik usuldan foydalanish mumkin. Olingan qiymatlarning validatsiya tavsifi uchun to'g'ri kelish mezoni ishlab chiqaruvchi korxonaning validatsiya rejasiga mos etib belgilanadi.

2.1.Dastlabki materiallar

2.1.1.Kimyoviy sintez yo'li bilan olingan substantsiyalar.

a) xususiylik;

Analitik uslubning xususiyligi isbotlangan xisoblanadi, qachonki plattsebo komponentlar (masalan vitaminlar aralashmasini eritish maqsadida qo'shilgan erituvchi yoki vitaminlarni eritish uchun qo'shilgan o'simlik moylari) va turli yot aralashmalar talab etilgan aniqlik doirasida olingan natijalarni noto'g'ri talqin qilishga sabab bo'lmasligi kerak³. Bazibir asosiy ma'lumotga arzimagan ta'sir o'tkazishi mumkin bo'lgan aralashmalar ta'siri e'tiborga olinmaydi. Agar sintez natijasida substantsiyadagi xususiy yot aralashmaning miqdori 0.1% bo'lsa, u miqdoriy tahlil natijasiga amalda ta'sir etmaydi. Shunga qaramasdan substantsiya tegishli talab darajasida tozalikka ega bo'lishi, yangi texnologik jarayon texnik yot aralashmalarining talab darajasidan yuqori bo'lmasligiga kafolat berishi kerak. Agar qo'llanilayotgan uslub yot qo'shimchalarining to'la ajralishiga imkon bermasa, substantsiyaning tozaligini nazorat qilish uchun ayrim tahlil usuli ishlab chiqish kerak bo'ladi.

Uslubning xususiyligi substantsiyaning, qo'zg'aluvchan fazaning, erituvchining, plattseboning va boshqa yot aralashmalarining xromatogrammalarini olish bilan isbotlanadi. Yot aralashmalar bo'lmagan taqdirda boshqa maqsadlarda olingan xromatogrammalardan (stabilligini aniqlash maqsadida) ham xususiylik tavsifini baholash uchun foydalanish mumkin.

b) Chiziqlilik

Tanlab olingan qo'llanish diapazonida tekshiriluvchi modda eritmasining kontsentratsiyasi bilan detektor ko'rsatkichi (javob omili) orasidagi nisbatlarning to'g'ri proporsional bog'liqlikda ekanligi uslubning chiziqliligini aniqlash orqali isbotlanadi.

Uslubning chiziqliligiga tekshiriluvchi eritmadagi moddaning kontsentratsiyasi 8^0 - 12^0 gacha bo'lgan xolatlarda aniqlanadi.

Bunda kamida 5 xil kontsentratsiyalardagi eritmalar o'lchanib, xar-bir tahlil uchun bir nechta qiymatning o'rtacha arifmetik miqdoridan foydalaniladi. Eritmaning kontsentratsiyasi bilan detektor signali orasidagi munosabatning chiziqliligi qulay regression tenglama (masalan kichik kvadratlar usuli) yordamida baholanadi. Usul chiziqligining tavsifi korelyatsiya koeffitsienti, to'g'ri chiziqning og'ishi va ordinat o'qidagi bo'lak kattaligi bilan ifodalanadi. Chiziqlilikni baholashda qo'shimcha ma'lumot sifatida grafik tasvir va olingan qiymatlarning regression chizig'idan ham foydalanish mumkin.

Agar „miqdorini aniqlash“ ko'rsatkichining nazorati uchun bitta nuqta bo'yicha kalibrlash ko'zda tutilgan bo'lsa ordinat o'qidagi ishonchlilik diapazon bo'lagi nul nuqtadan o'tishi kerak.

Bunday xolatlarda „ishlab chiqaruvchi“ firma usulning chiziqliligini 10%dan 120% oralig'idagi kontsentratsiyada baxolaydi. Chiziqlilik funktsiyasi bilan bir qatorda detektorlarning

³Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с.

ma'lum turi uchun boshqa matematik bog'liqlik ko'rsatilishi ham mumkin va bunda kalibrlash nuqtalari tegishli tanlab olinadi.

d) qo'llanish diapazonida usulning chiziqliligi, to'g'riligi va pretsizionligi tasdiqlanishi lozim. Substantsiyaning miqdorini aniqlashda tanlangan kontsentratsiyaning qo'llanish diapazoni 80-120% bo'lishi kerak. Validatsion o'lchamlarning ko'rsatib o'tilgan tavsiflari bo'lgan xolda keyinchalik qo'llanish diapazonini aniqlash talab qilinmaydi.

g) to'g'rilik

Miqdoriy tahlil uchun analitik uslubning to'g'riligini aniqlash quyida bayon etilgan tartibda amalga oshiriladi:

- aniqlanish diapazoni oralig'ida uch hil kontsentratsiyada kamida 9 marta o'lchash amalga oshiriladi (masalan uch xil kontsentratsiyada analitik uslub kamida uch martadan o'lchanadi). Olingan natija kutilayotgan qiymat bilan solishtirib baxolanadi. O'rtacha qiymatning ishonchlilik diapazoni mo'ljallayotgan qiymatning 100%ni tashkil etishi kerak. Agar variatsiya koeffitsientining juda kichik qiymati sababli (nisbiy standart chetlanish) 100% li qiymatni aniqlash mumkin bo'lmasa „ishlab chiqaruvchi“ firma uslubni ko'rilayotgan aniqlik oralig'ida baxolaydi yoki qo'llanilayotgan analitik uslub boshqa yaxshi bayon etilgan (sinalgan uslub) bilan almashtiriladi (farmakopeyaviy, muassasa meyoriy xujjati). To'g'rilikni baholashda gipotezani tekshiruvchi statistik usullardan foydalaniladi [masalan $F(P, t, t_2)$; $t(P, t)$]. Uslubning to'g'riligini validatsiyalashda pretsizionlik, chiziqlilik va xususiylik isbotlangan bo'lsa, nazariy isbotlash orqali ham aniqlanishi mumkin. Bunda GRMR/ISN analitik tadbirlar validatsiyasi Q2B talablariga amal qilinadi.

g) Pretsizionlik

Moslik (qaytariluvchanlik). Moslik bir hil sharoitda (aynan bir xil uskuna, masalan BCCX-xromatografi, o'sha laborant yoki tadqiqotchi, o'sha kun va ayni o'sha reaktivlar) solishtirish mumkin bo'lgan natija olish imkonini isbotlashdan iborat.

Uslubning mosligi quyidagilar bo'yicha isbotlanadi:

-tekshiriluvchi eritmadagi farmatsevtik substantsiyaning kontsentratsiyasi 100% bo'lgan 6 ta namunani tahlil qilish;

- qo'llanish diapazoni doirasida kamida 9 ta probani tahlil qilish (masalan uchta kontsentratsiyada uch marta).

Olingan natijalarni xisoblash va baholash o'rtacha qiymat, standart chetlanish, variatsiya koeffitsienti va ishonchlilik intervali bo'yicha bajariladi.

Variatsiya koeffitsienti uchun qabul qilish mumkin bo'lgan mezon olingan qiymatlarga qarab belgilanadi (spetsifikatsiyadagi dastlabki modda meyorining chegaralari bo'yicha).

Aniqlangan variatsiya koeffitsienti va spetsifikatsiyadagi me'yor chegaralariga qarab xar bir probani atroflicha nazorat qilish uchun bajarilishi lozim bo'lgan tahlil soni belgilanadi. Chetlanishning berilgan qiymat doirasida bo'lishini aniqlash uchun tahlil soni bilan variatsiya koeffitsienti orasidagi bog'liqlik. $R=95\%$ jadvaldan topiladi.

Tahlil soni, n	Variatsiya koeffitsienti								
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	1	1.5	2	2.5
1	0.9	7.80	2.70	3.60	4.5	9.0	13.5	18.0	22.5
2	0.25	0.50	0.74	0.99	1.2	2.5	3.7	5.0	6.2
3	0.16	0.32	0.48	0.64	0.8	1.6	2.4	3.2	4.0
4	0.12	0.25	0.37	0.50	0.6	1.2	1.9	2.5	3.1

6	0.10	0.21	0.31	0.42	0.5	1.0	1.6	2.1	2.6
7	0.09	0.19	0.28	0.37	0.5	0.9	1.4	1.9	2.3
8	0.08	0.17	0.25	0.34	0.4	0.8	1.3	1.7	2.1
9	0.08	0.15	0.23	0.31	0.4	0.8	1.2	1.5	1.9
10	0.07	0.14	0.21	0.29	0.4	0.7	1.1	1.4	1.8

Agar farmatsevtik substantsiyadagi ta'sir etuvchi moddaning miqdori $100 \pm 2\%$ va analitik usulning variatsiya koeffitsienti $1,5\%$ bo'lsa spetsifikatsiyaga muvofiq statistik ishonarli xulosaga $n=3$ xolatida kelib bo'lmaydi. (statistik ishonchlilik $\pm 3.7\%$). Buning uchun kamida $n=5$ bo'lgan tekshiruv o'tkazilishi kerak. ($\pm 1.9\%$ statistik ishonchlilik bilan).

3. Prezisionlikni aniqlash usuli

Oraliq pretsizionlik yordamida tekshiriluvchi proba bir hil o'lganida analitik usulni tashqi sharoitning o'zgarishidan qat'iy nazar bir- biriga mos keladigan natijalar berishi ta'minlanadi.

Validatsiya qilinganda laboratoriya uchun barcha shart sharoitlar, ichki laboratoriya (muqobilligini), xodimlar va YUSSX xromatografiyadagi o'zgarishlarni va tahlil kunini etiborga olinadi.

Oraliq pretsizionlikni baholash uchun ma'lumotlar majmuasi bilan birgalikda boshqa xodim tomonidan uslubni bajarish jarayonida olingan natijalarning mosligidan foydalaniladi.

Usulni baholash o'rtacha qiymat, standart chetlanish, variatsiya koeffitsienti va ishonchlilik intervallarini hisoblash orqali amalga oshiriladi.

“Ishlab chiqaruvchi firma” ishonchli ma'lumotlarni o'rganish natijasida uslubning pretsizionligi xaqida xulosa chiqaradi.

Bunda variatsiya koeffitsientining yuqori qiymati $1-2\%$ oralig'ida bo'lishi lozim. Shuningdek olingan qiymatlarning qay darajadagi qabul qilingan diapazoniga to'g'ri kelishi boshqa statistik ko'rsatgichlarni baholash yoki F va t - omillarini tekshirish bo'yicha ham olib boriladi.

O'zgarmaslik (rabostnost). Olingan natijalarning xaqqoniyliligiga validatsiya qilish jarayonida kiritilgan ba'zi bir kichik tuzatishlar ta'sir qilmasa analitik uslub o'zgarmas hisoblanadi.

Uslubning o'zgarmasligiga „Ishlab chiqaruvchi” firma tomonidan farmatsevtik ishlab chiqarish doirasida tekshirilib, bunda tahlilning to'liqligi va taxlil qilinayotgan moddaning o'ziga xos xususiyatlari nazarda tutiladi. Maxsus o'zgartirilgan o'lchamlarga kalonka termostatining harorati, gradient, qo'zg'aluvchan fazaning, kalonkalar turkumi va materiali, YUSSX uskunasining turi (masalan boshqa detektor), tekshiriluvchi va standart eritmalarning barqarorligi (turg'unligi) substantsiyaning turkumi (seriya) yoki farmatsevtik substantsiya bilan ta'minlovchining o'zgarishi kabi omillar kiritiladi. Bu ma'lumotlarning barchasi validatsiya xisobotida qayd etiladi.

Ma'lumotlar to'plami „Ishlab chiqaruvchi firmada chiziqlilik, to'g'rilik, pretsizionlik kabi validatsion tavsiflar ma'lumotarning bir hil to'plamida aniqlanishi va ayrim taqdim qilinishi mumkin.

Moslik tavsifi aniqlanganda F-va t-testlarni aniq bajarish uchun olinadigan materialning bir hilda bo'lishiga ahamiyat beriladi.

2.1.2. Dorivor o'simlik xom ashyosidan olinadigan substantsiya.

“Ishlab chiqaruvchi” firma tomonidan o’simlik xomashyosi tarkibidagi farmatsevtik faol komponent miqdorini YUSSX usuli bilan aniqlashga o’xshash bo’lgani sababli analitik uslubning validatsiyasi dori preparati miqdoriy tahlilining validatsiyasi kabi bajariladi.

2.2. Korxonaning ichki nazorati.

Korxonaning ichki nazoratini o’tkazishda usulning „miqdoriy tahlili” qiymatlarini validatsiyalash dori preparatining miqdoriy tahlil usulini validatsiyalash kabi bajariladi.

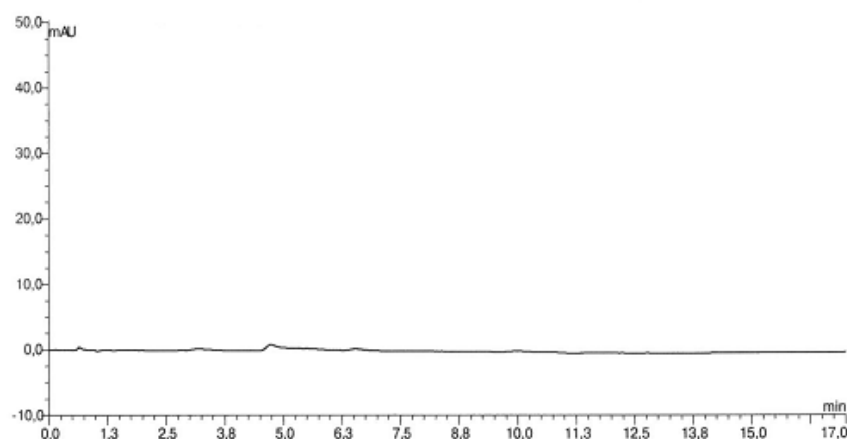
2.3 Dori preparati.

2.3.1. Kimyoviy sintez yo’li bilan olingan substantsiya.

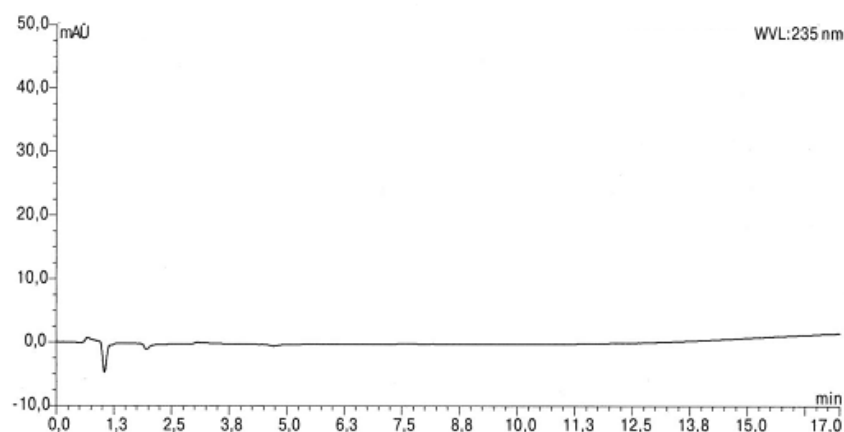
a) xususiylilik.

Analitik usulning xususiyligi isbotlangan xisoblanadi, qachonki na foydalanilgan erituvchi, na qo’zg’aluvchan faza, na matriks (plattsebo) komponentlari va yot aralashmalar talab doirasidagi pretsizionlik natijalariga salbiy ta’sir ko’rsatmasa.

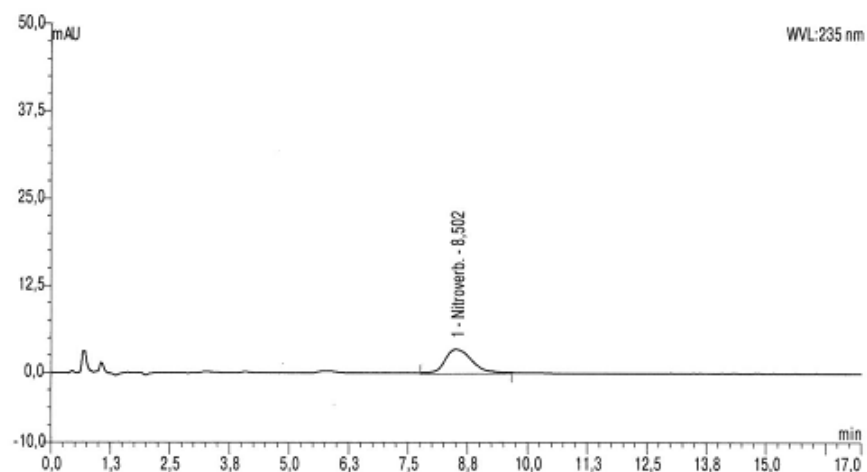
Uslubning xususiyligi ta’sir etuvchi moda, erituvchi, platsebo (kerak bo’lganida), qo’zg’aluvchan fazalarning va yot aralashmalarning xromatogrammalarini olish orqali isbotlanadi. Bu analitik uslub dori preparatining turg’unligini aniqlashda ham qo’llanilishi mumkin. Bunda dori preparatining degradatsiyalanish maxsulotlari usulining xususiyligiga ta’sir qilmasligiga ishonch xosil qilish kerak. Masalan: uchta xususiy yot aralashma saklovchi nitrendipin substantsiyasi



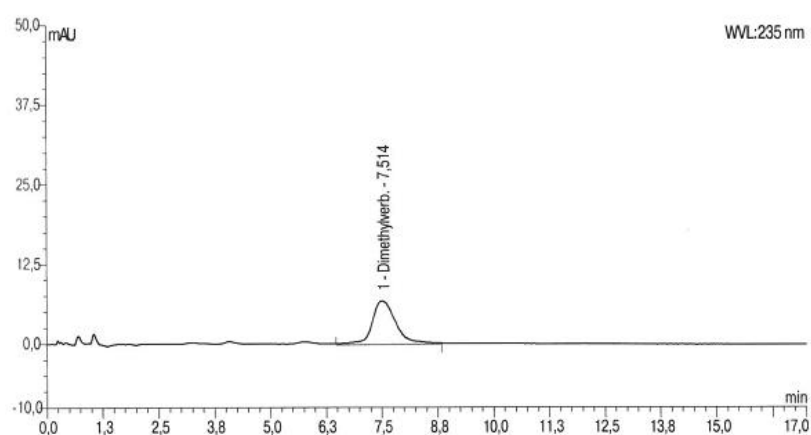
Rasm 11. YUSSX-xromatogrammaning kuzgaluvchan fazasi



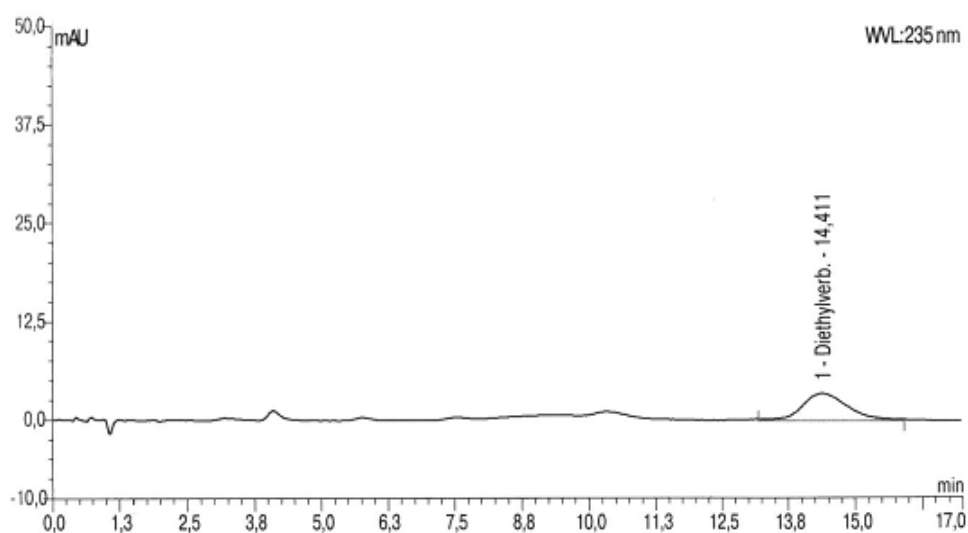
Rasm12. Platsebo dori preparatini YUSSX-xromatogrammasi



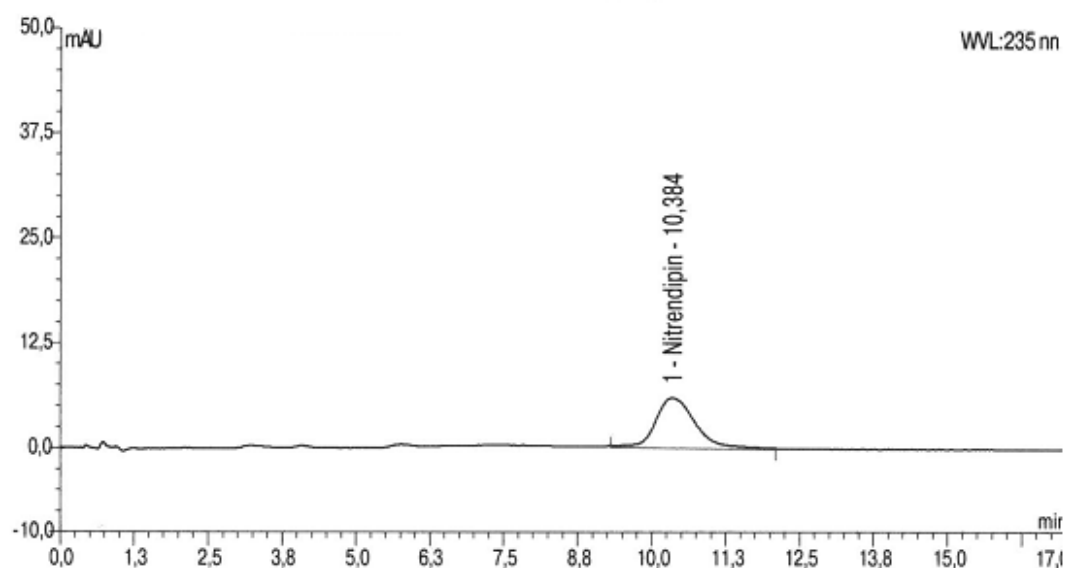
Rasm 13. Nitro xosilalarining YUSSX-xromatogrammasi (yot modda A: etil-metil 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil) -1,4-piridin-3,5-dikarboksilat)



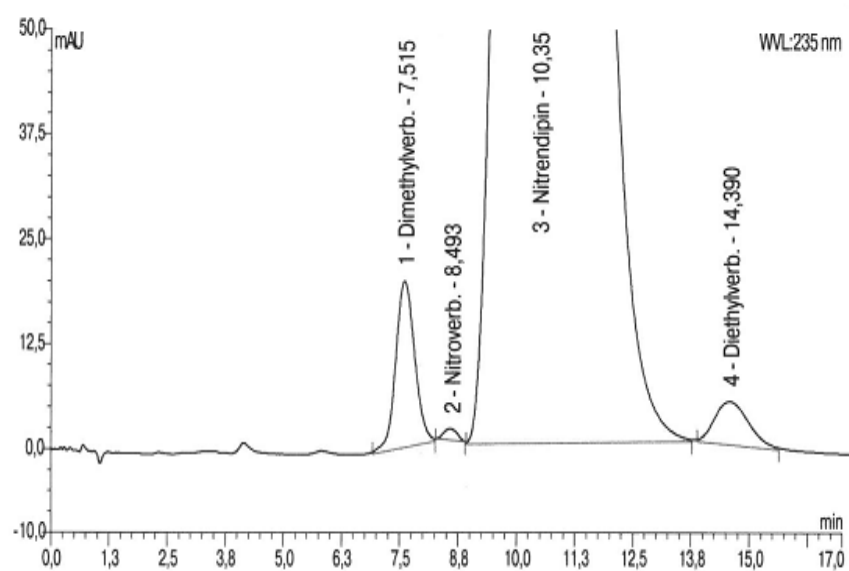
Rasm 14. Dimetil xosilalarining YUSSX-xromatogrammasi (yot modda V: dimetil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-digidropiridin-3,5-dikarboksilat)



Rasm 15. Dietil xosilalarining YUSSX-xromatogrammasi (yot modda S: dietil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-digidropiridin-3,5-dikarboksilat)

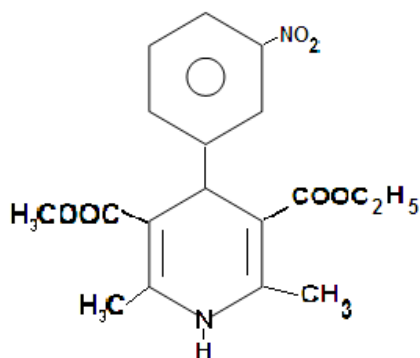


Rasm 16. Nitrendipin dori preparatini YUSSX-xromatogrammasi



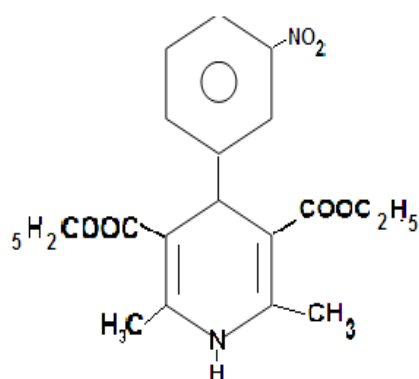
Rasm 17. Yuqori kontsentratsiyali yot aralashmali nitrendipin dori preparatini YUSSX-xromatogrammasi

Nitrendipin 1,4 – digidro – 2,6 dimetil – 4 (metanitrofenil) – 3,5 – piridinkarbon kislotaning etil, metil efiri.

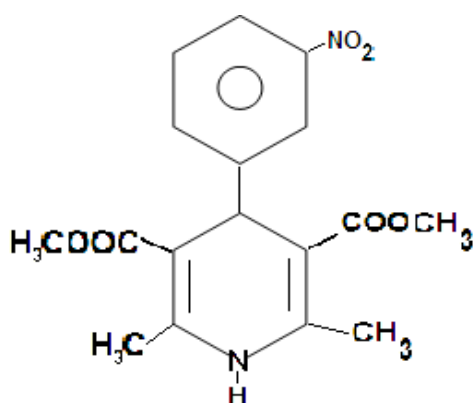


Xususiy yot aralashmalar.

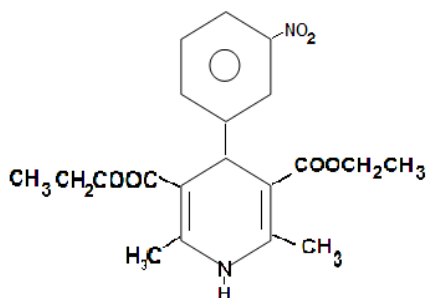
1. A aralashma: etil – metil – 2,6 – dimetil – 4 (3 nitrofenol) – 1,4 – piridin – 3,5 - dikarboksilat



B – aralashma: dimetil – 2,6 – dimetil – 4 – (3 – nitrofenil)- 1,4 – digidropiridin – 3,5 dikarboksilat.



S – aralashma: dietil – 2,6 – dimetil – 4 – (3 – nitrofenil) – 1,4 – digidropiridin – 3,5 - dikarboksilat



Titrimetrik, xromatografik va spektrofotometrik usullarning validatsion parametrlari quyidagicha:

a) xususiylik;

Analitik uslubning xususiyligi isbotlangan xisoblanadi, qachonki plattsebo komponentlar (masalan vitaminlar aralashmasini eritish maqsadida qo'shilgan erituvchi yoki vitaminlarni eritish uchun qo'shilgan o'simlik moylari) va turli yot aralashmalar talab etilgan aniqlik doirasida olingan natijalarni noto'g'ri talqin qilishga sabab bo'lmasligi kerak⁴. Bazibir asosiy ma'lumotga arzimagan ta'sir o'tkazishi mumkin bo'lgan aralashmalar ta'siri e'tiborga olinmaydi.

b) Chiziqlilik

Tanlab olingan qo'llanish diapazonida tekshiriluvchi modda eritmasining konsentratsiyasi bilan detektor ko'rsatkichi (javob omili) orasidagi nisbatlarning to'g'ri proporsional bog'liqlikda ekanligi uslubning chiziqliligini aniqlash orqali isbotlanadi.

g) to'g'rilik

Miqdoriy tahlil uchun analitik uslubning to'g'riligini aniqlash quyida bayon etilgan tartibda amalga oshiriladi:

- aniqlanish diapazoni oralig'ida uch hil konsentratsiyada kamida 9 marta o'lchash amalga oshiriladi (masalan uch xil konsentratsiyada analitik uslub kamida uch martadan o'lchanadi). Olingan natija kutilayotgan qiymat bilan solishtirib baxolanadi.

g) Pretsizionlik

Moslik (qaytariluvchanlik). Moslik bir hil sharoitda (aynan bir xil uskuna, masalan BCCX-xromatografi, o'sha laborant yoki tadqiqotchi, o'sha kun va ayni o'sha reaktivlar) solishtirish mumkin bo'lgan natija olish imkonini isbotlashdan iborat.

Variatsiya koeffitsienti uchun qabul qilish mumkin bo'lgan mezon olingan qiymatlarga qarab belgilanadi (spetsifikatsiyadagi dastlabki modda meyorining chegaralari bo'yicha).

Aniqlangan variatsiya koeffitsienti va spetsifikatsiyadagi me'yor chegaralariga qarab har bir probani atroflicha nazorat qilish uchun bajarilishi lozim bo'lgan tahlil soni belgilanadi. Chetlanishning berilgan qiymat doirasida bo'lishini aniqlash uchun tahlil soni bilan variatsiya koeffitsienti orasidagi bog'liqlik. $R=95\%$ jadvaldan topiladi.

Titrimetrik, xromatografik va spektrofotometrik usullarning validatsiyasida kuzatishlar natijasida hosil qilingan tasodifiy miqdorlar bilan, berilgan biror tasodifiy miqdor orasidagi bog'lanish asosan quyidagi 2 xil ko'rinishda bo'ladi.

a) funktsional

b) statistik

Ko'pgina hollarda biologiya va tibbiyot sohasida tasodifiy miqdorlar asosan statistik bog'lanishga ega bo'ladi.

⁴Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с.

Ta'rif 1: Agar biror X o'zgaruvchi tasodifiy miqdorning har bir qiymatiga boshqa Y o'zgaruvchi miqdorning ko'plab qiymati to'g'ri kelsa, u holda X va Y miqdorlar orasidagi bog'lanish statistik bog'lanish deb ataladi [1].

Masalan: 1. Ma'lum bir yoshdagi odamlar bo'yi.

2. Ma'lum bir dori turi ta'siriga nisbatan odam organizmining sezgirligi.

Statistik bog'lanishda ko'pgina hollarda bir o'zgaruvchining o'zgarishi, ikkinchi o'zgaruvchining shartli o'rtacha qiymatini o'zgarishiga olib keladi. Shu sababga ko'ra statistik bog'lanishlar o'rganilayotganda bir o'zgaruvchi miqdor bilan ikkinchi o'zgaruvchi miqdorning shartli o'rtacha qiymati o'rtasidagi bog'lanish o'rganiladi. Bu bog'lanish alohida nomlanib korrelyatsion bog'lanish deb ataladi. Agar X o'zgaruvchi miqdorning har bir qiymatiga Y o'zgaruvchi miqdorning ($\bar{Y}_x$) shartli o'rtacha qiymati topilsa, u holda korrelyatsion bog'lanish xuddi funktsional bog'lanishga o'xshab qoladi, qaysiki u shartli ravishda $\bar{Y}_x=f(x)$ (3.1) matematik tenglama ko'rinishida ifodalanishi mumkin.

Bu tenglamaga Y ni X ga nisbatan regressiya tenglamasi, $f(x)$ funktsiyaga Y ni X ga nisbatan regressiyasi deb ataladi, grafigi esa regressiya chizig'ini ifodalaydi.

Xuddi shuningdek, agar Y o'zgaruvchi miqdorning har bir qiymatiga X o'zgaruvchi miqdorning ($\bar{X}_y$) shartli o'rtacha qiymati topilsa, u holda korrelyatsion bog'lanish xuddi funktsional bog'lanishga o'xshab qoladi, qaysiki, uni shartli ravishda $\bar{X}_y=\varphi(y)$ (9.2) matematik tenglama ko'rinishida ifodalashimiz mumkin. Bu tenglamaga X ni Y ga nisbatan regressiya tenglamasi, $\varphi(y)$ ga X ni Y ga nisbatan regressiyasi deb ataladi, grafigi esa regressiya chizig'ini ifodalaydi.

Korrelyatsion bog'lanishlar qonuniyatlarini izohlovchi bo'lim korrelyatsion nazariya deb ataladi. Bu nazariyaning 3 ta asosiy masalasi bor.

1. Tasodifiy miqdorlar orasidagi korrelyatsion bog'lanish formasini aniqlash;
2. Korrelyatsion bog'lanish kuchini aniqlash;
3. Korrelyatsion bog'lanish zichligini aniqlash;

1). Agar kuzatishlar natijasida olingan qiymatlar jufti ($X_i; Y_i$) ko'p bo'lsa, u holda X va Y miqdorlar orasidagi bog'lanishning regressiya tenglamasi quyidagi korrelyatsion jadval deb ataladigan jadval yordamida topiladi.

Bunda: $X_1, X_2, \dots, X_i, \dots, X_k$, ($i = 1, 2, 3, \dots, k$) sonlar X tasodifiy miqdorning k ta qiymati, $Y_1, Y_2, \dots, Y_j, \dots, Y_n$, ($j = 1, 2, 3, \dots, n$) sonlar Y tasodifiy miqdorning n ta qiymati.

2). m_{ij} son - X va Y tasodifiy miqdorlarning kuzatish davomida ($X_i; Y_i$) qiymatlar jufti necha marta kuzatilganini bildiradi va chastota deb ataladi.

1-jadval

$Y_j \setminus X_i$	X_1	X_2	...	X_i	...	X_k	m_{uj}
Y_1	m_{11}	m_{21}	...	m_{i1}	...	m_{k1}	m_{u1}
Y_2	m_{12}	m_{22}	...	m_{i2}	...	m_{k2}	m_{u2}
...	...	...	...	...	...	...	...
Y_j	m_{1j}	m_{2j}	...	m_{ij}	...	m_{kj}	m_{uj}
...	...	...	...	...	...	...	...
Y_n	m_{1n}	m_{2n}	...	m_{in}	...	m_{kn}	m_{un}
m_{xi}	m_{x1}	m_{x2}	...	m_{xi}	...	m_{xk}	N

[illegible]
$$\begin{aligned} m_{u1} &= m_{11} + m_{21} + \dots + m_{i1} + \dots + m_{k1} \\ m_{u2} &= m_{12} + m_{22} + \dots + m_{i2} + \dots + m_{k2} \\ &\vdots \\ m_{uj} &= m_{1j} + m_{2j} + \dots + m_{ij} + \dots + m_{kj} \\ &\vdots \\ m_{vn} &= m_{1n} + m_{2n} + \dots + m_{in} + \dots + m_{kn}. \end{aligned} \quad (2)$$
$$\sum_{i=1}^k m_{Xi} = \sum_{j=1}^n m_{byj} = N. \quad (3)$$

2-jadval

$\mathbf{Y}_1$	$\mathbf{Y}_2$	$\mathbf{Y}_3$	$\dots$	$\mathbf{Y}_p$
$\mathbf{m}_{i1}$	$\mathbf{m}_{i2}$	$\mathbf{m}_{i3}$	$\dots$	$\mathbf{m}_{in}$

3-jadval

X_1	X_2	X_3	$\dots$	X_k
m_{1j}	m_{2j}	m_{3j}	$\dots$	m_{kj}

$$\bar{Y}_{xi} = \frac{m_{i1}Y_1 + m_{i2}Y_2 + \dots + m_{in}Y_n}{m_{i1} + m_{i2} + \dots + m_{in}} = \frac{\sum_{j=1}^n m_{ij}Y_j}{m_{xi}} \quad (4)$$

36

4-jadval

X_i	X_1	X_2	X_3	...	X_i	...	X_k
$\bar{Y}_{xi}$	$\bar{Y}_{x1}$	$\bar{Y}_{x2}$	$\bar{Y}_{x3}$	...	$\bar{Y}_{xi}$	...	$\bar{Y}_{xk}$

4-jadvaldagi X_i tasodifiy miqdorning ixtiyoriy bir qiymatiga $\bar{Y}_{xi}$ shartli o'rtacha miqdorning bir qiymati mos keladi, bundan (1)-ifodaning ta'rifiga ko'ra Y ni X ga nisbatan regressiya $\bar{Y}_{xi} = f(x_i)$ tenglamasini yozamiz.

Shu yo'l bilan X tasodifiy miqdorning shartli o'rtacha qiymati aniqlanadi va $\bar{X}_{uj}$ ko'rinishida belgilanadi. 9.3-jadvaldan ixtiyoriy shartli o'rtacha qiymat

$$\bar{X}_{uj} = \frac{m_{1j}X_1 + m_{2j}X_2 + \dots + m_{kj}X_k}{m_{1j} + m_{2j} + \dots + m_{kj}} = \frac{\sum_{i=1}^k m_{ij}X_i}{m_{yj}} \quad (5)$$

ifodadan topiladi. Shuningdek $Y_1, Y_2, \dots, Y_p$ qiymatlar uchun $\bar{X}_{u1}, \bar{X}_{u2}, \dots, \bar{X}_{up}$ shartli o'rtacha qiymatlarni topib quyidagi 9.5-jadvalni hosil qilamiz.

5-jadval

Y_j	Y_1	Y_2	Y_3	...	Y_j	...	Y_p
$\bar{X}_{uj}$	$\bar{X}_{u1}$	$\bar{X}_{u2}$	$\bar{X}_{u3}$	...	$\bar{X}_{uj}$	...	$\bar{X}_{up}$

5-jadvalda Y tasodifiy miqdorning ixtiyoriy bir qiymatiga $\bar{X}_{uj}$ shartli miqdorning bir qiymati mos keladi, bundan (2) ifodaning ta'rifiga ko'ra X ni Y ga nisbatan regressiya $\bar{X}_{uj} = \varphi(Y_j)$ tenglamasini yozamiz.

Endigi vazifa hosil qilingan regressiya tenglamalari ko'rinishini va parametrlarini aniqlashdan iborat.

a) Regressiya tenglamasini ko'rinishini aniqlash uchun $(X_i; \bar{Y}_{xi})$ qiymatlar juftlarini to'g'ri burchakli koordinata sistemasida joylashtiramiz. Hosil qilingan nuqtalarning joylashish tartibiga ko'ra izlanayotgan regressiya tenglamasini ko'rinishini aniqlash mumkin.

Agar koordinatalari $(X_i; \bar{Y}_{xi})$ bo'lgan nuqtalarning joylashish tartibi to'g'ri chiziqqa yaqin bo'lsa, u holda X_i va $\bar{Y}_{xi}$ tasodifiy miqdorlar orasidagi korrelyatsion bog'lanish to'g'ri chiziqli deb

olib, Y ni X ga nisbatan regressiya tenglamasini $\bar{Y}_{xi} = kx_i + b$ (6)

ko'rinishda yozish kerak. Bunda k va b aniqlanishi kerak bo'lgan parametrlar (k - burchak koeffitsienti). Xuddi shuningdek X ni Y ga nisbatan regressiya tenglamasining ko'rinishi aniqlandi, agar tenglama to'g'ri chiziqli bo'lsa X ni Y ga nisbatan regressiya tenglamasi

$$\bar{X}_{uj} = ku_j + d. \quad (7)$$

ko'rinishda bo'ladi. Bu erdan k va d - aniqlanish kerak bo'lgan parametrlar.

b) Quyida biz tenglamalari (9.8) va (9.9) ko'rinishda bo'lgan to'g'ri chiziqli korrelyatsion bog'lanish parametrlarini aniqlash bilan tanishamiz.

Y ni X ga nisbatan regressiya to'g'ri chizig'ining burchak koeffitsienti, Y ni X ga nisbatan tanlanma regressiya koeffitsienti deb ataladi va ρ_{UX} orqali belgilash qabul qilingan.

Shunday qilib, Y ning X ga nisbatan regressiya to'g'ri chizig'ining

$$\bar{Y}_{xi} = \rho_{UX} x_i + b \quad (8)$$

ko'rinishdagi tenglamasini izlaymiz. Bu erdan ρ_{UX} va b parametrlarni shunday tanlashimiz kerakki, kuzatish ma'lumotlari bo'yicha XOY tekislikda yasalgan $(X_i, \bar{Y}_{xi})$ nuqtalar iloji boricha (9.10) to'g'ri chiziq yaqinida yotsin.

Bu talabning ma'nosini aniqlashtiramiz. Ushbu

$$\delta_i = \bar{Y}_{xi} - \bar{Y}_{xi} \cdot (i = 1, 2, \dots, k) \quad (9)$$

ayirmani chetlanish deb ataymiz, bu erda $\bar{Y}_{xi}$ (8) tenglama bo'yicha hisoblangan va kuzatilayotgan X_i qiymatga mos ordinata, $\bar{Y}_{xi}$ esa X_i ga mos kuzatilayotgan ordinata. ρ_{UX} va b parametrlarni chetlanishlarning kvadratlari yig'indisi minimal bo'ladigan qilib tanlaymiz (eng kichik kvadratlar usulining mazmuni shundan iborat). Har bir chetlanish izlanayotgan parametrlarga bog'liq bo'lgani uchun chetlanishlarning kvadratlari yig'indisi ham bu parametrlarning F funksiyasi bo'ladi.

$$F(\rho_{YX}, b) = \sum_{i=1}^k (\bar{Y}_{xi} - \bar{Y}_{xi})^2 = \min. \quad (10)$$

yoki
$$F(\rho_{YX}, b) = \sum_{i=1}^k (\rho_{YX} X_i + b - \bar{Y}_{xi})^2 = \min. \quad (11)$$

1-teorema. Agar $Z=f(X;U)$ funksiya $X=X_0$, $U=U_0$ da ekstremumga ega bo'lsa, u holda Z ning har bir birinchi tartibli xususiy hosilasi argumentlarning shu qiymatlarida yoki 0 ga teng bo'ladi, yoki mavjud bo'lmaydi. Bunga asosan a va b parametrlarning qiymatlari quyidagi tenglamalar sistemasini qanoatlantirishi lozim. YUqoridagi keltirilgan 1-teorema shartiga ko'ra va (4) - (7) ifodalardan quyidagilarni keltirib chiqaramiz:

$$\begin{aligned} \frac{\partial F}{\partial \rho_{YX}} &= 2 \sum_{i=1}^k (\rho_{YX} X_i + b - \bar{Y}_{xi}) X_i = 0 \\ \frac{\partial F}{\partial b} &= 2 \sum_{i=1}^k (\rho_{YX} X_i + b - \bar{Y}_{xi}) = 0, \end{aligned} \quad (12)$$

$$\left(\sum_{i=1}^k X_i^2 \right) \rho_{YX} + \left(\sum_{i=1}^k X_i \right) b = \left(\sum_{i=1}^k X_i \bar{Y}_{xi} \right) \quad (13)$$

$$\left(\sum_{i=1}^k X_i \right) \rho_{YX} + N b = \left(\sum_{i=1}^k \bar{Y}_{xi} \right), \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \rho_{YX} &= \frac{N \sum_{i=1}^k X_i \bar{Y}_{xi} - \sum_{i=1}^k X_i \cdot \sum_{i=1}^k \bar{Y}_{xi}}{N \sum_{i=1}^k X_i^2 - \left(\sum_{i=1}^k X_i \right)^2} \\ b &= \frac{\sum_{i=1}^k X_i^2 \cdot \sum_{i=1}^k \bar{Y}_{xi} - \sum_{i=1}^k X_i \bar{Y}_{xi} \sum_{i=1}^k X_i}{N \sum_{i=1}^k X_i^2 - \left(\sum_{i=1}^k X_i \right)^2}. \end{aligned} \quad (15)$$

(15)- ifodadan ρ_{UX} va b parametrlarning topilgan qiymatlarini (8) tenglamaga qo'ysak izlanayotgan Y ni X ga nisbatan regressiya tenglamasini hosil qilamiz. X ni Y ga nisbatan $X_u =$

$\rho_{XU} Y_j + d$ (16) regressiya tenglamasi ham xuddi shu yo'l bilan topiladi, bu erdan ρ_{XU} (X ning Y ga nisbatan tanlanma regressiya koeffitsienti) va d o'zgaruvchi quyidagi (16) ifodadan topiladi:

$$\rho_{XY} = \frac{N \sum_{j=1}^n Y_j \bar{X}_{Yj} - \sum_{j=1}^n Y_j \sum_{j=1}^n \bar{X}_{Yj}}{N \sum_{j=1}^n Y_j^2 - (\sum_{j=1}^n Y_j)^2}$$

$$d = \frac{\sum_{j=1}^n Y_j^2 \cdot \sum_{j=1}^n \bar{X}_{Yj} - \sum_{j=1}^n Y_j \bar{X}_{Yj} \cdot \sum_{j=1}^n Y_j}{N \sum_{j=1}^n Y_j^2 - (\sum_{j=1}^n Y_j)^2} . \quad (17)$$

ρ_{XU} va d larning topilgan qiymatlarini (16) ifodaga qo'yib X ni Y ga nisbatan regressiya tenglamasi hosil qilinadi.

Tanlanma regressiya tenglamasining parametrlarini (15) va (17) ifodalaridan kuzatishlar soni kambo'lganda topish qulay. Kuzatishlar soni ko'p bo'lganda (15) va (17) ifodaga quyidagi ayniyatlardan:

$$\overline{XY} = \sum_{i=1}^k (m_{xi} X_i \bar{Y}_{xi}) / N = \sum_{j=1}^n (m_{yj} Y_j \bar{X}_{Yj}) / N ;$$

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^k (m_{xi} X_i) / N = \sum_{j=1}^n (m_{yj} \bar{X}_{Yj}) / N ;$$

$$\bar{Y} = \sum_{i=1}^k (m_{xi} \bar{Y}_{xi}) / N = \sum_{j=1}^n (m_{yj} Y_j) / N ;$$

$$\bar{X}^2 = \sum_{i=1}^k (m_{xi} X_i^2) / N ; \quad \bar{Y}^2 = \sum_{j=1}^n (m_{yj} Y_j^2) / N ;$$

$$\sigma_X = \sqrt{\bar{X}^2 - (\bar{X})^2} ; \quad \sigma_Y = \sqrt{\bar{Y}^2 - (\bar{Y})^2} . \quad (18)$$

foydalanib, shakl o'zgartirish kiritib topamiz:

$$\rho_{YX} = \frac{\overline{XY} - \bar{X} \cdot \bar{Y}}{\sigma_X^2} ; \quad b = \frac{\bar{X}^2 \cdot \bar{Y} - \bar{X} \cdot \overline{XY}}{\sigma_X^2} \quad (19)$$

$$\text{va} \quad \rho_{XU} = \frac{\overline{XY} - \bar{X} \cdot \bar{Y}}{\sigma_Y^2} ; \quad d = \frac{\bar{X} \cdot \bar{Y}^2 - \bar{X} \cdot \overline{XY}}{\sigma_Y^2} . \quad (20)$$

(18) ifodadagi ayniyatlardan regressiya tenglamalarini hisoblash uchun qulay bo'lgan ko'rinishda yozamiz:

a) U ni X ga nisbatan regressiya tenglamasi:

$$\bar{Y}_{xi} - \bar{Y} = \rho_{UX} (X_i - \bar{X}) \quad (21)$$

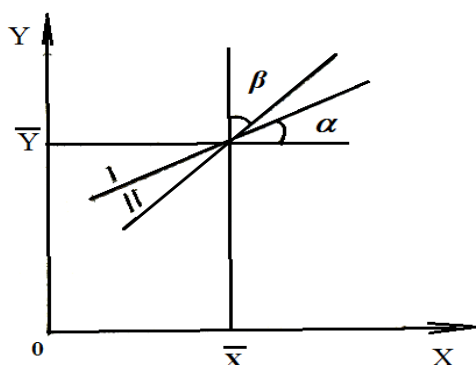
b) X ni U ga nisbatan regressiya tenglamasi:

$$\bar{X}_{Uj} - \bar{X} = \rho_{XU} (U_j - \bar{Y}) \quad (22)$$

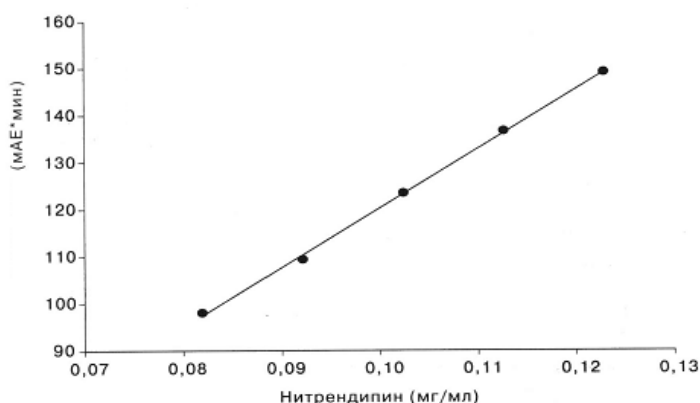
(21) va (22) ifodalardan ko'rinish turibdiki, regressiya to'g'ri chiziqlari bir A ($\bar{X}; \bar{Y}$) umumiy nuqtadan o'tar ekan. Bu A ($\bar{X}; \bar{Y}$) nuqta X va Y miqdorlarning taqsimot markazi deb ataladi.

Y ni X ga nisbatan regressiya to'g'ri chizig'ining OX o'qiga nisbatan og'ishgan (α) burchak tangensi kattaligi tanlanma regressiya koeffitsienti (ρ_{UX}) kattaligiga teng ($\text{tg} \alpha = \rho_{YX}$) (18-rasm).

X ni Y ga nisbatan regressiya to'g'ri chizig'ining OU o'qiga nisbatan og'ishgan (β) burchak tangensi kattaligi tanlanma regressiya koeffitsienti (ρ_{XY}) kattaligiga teng ($\text{tg}\alpha = \rho_{XY}$) (18-rasm).



Chiziqli korelyatsiya koeffitsienti, og'ish to'g'ri chizig'i va ordinata o'qidagi kesma kabi parametrlar bilan tavsiflanadi.



- O'lchangan kattalik
- chiziqli regressiya

Atroflicha nazoratda kalibrlangan chiziq bitta nuqta bo'yicha olingan bo'lsa ordinata o'qidagi chizmaning ishonchlik intervali „nol” nuqtani ham o'z ichiga oladi.

Qaytariluvchanlik uslubning bir hil sharoitda qisqa vaqt orasida bajarilganidagi prestizionligini ifodalaydi. Qaytariluvchanlik ichki bitta laboratoriyada, turli vaqtda turli analitiklar tomonidan, turli uskunalarda uslubning pretsizionligini qayd etilishidir.

Qayt etilishi.

Aniqlash mumkun bo'lgan oraliq (detetsion limit).

Ayrim olingan analitik usulning aniqlash mumkun bo'lgan oraligi- aniqlanuvchi moddaning namunada aniqlash mumkun bo'lgan eng kam miqdoridir (chinligini aniqlash usuli).

Miqdorini aniqlash chegarasi (predel kolichestvennogo obnarujeniya)⁵.

Ayrim analitik uslubning aniqlanish chegarasi talab qilingan to'g'rilik va pretsizionlik bilan aniqlanuvchi moddaning namunadagi eng kam miqdoridir. Aniqlay olish chegarasi platsebo saqllovchi dori preparatlardagi faol komponentlarni juda kichik kontsentratsiyalarda aniqlash uslubining o'lchami xisoblanadi. Dori preparatlari tarkibidagi aralashmalar va degradatsiya (parchalanish) mahsulotlarini miqdorini aniqlashda ham uslubning modda miqdorini aniqlay olish chegarasi muxim ahamiyat kasb etadi.

⁵ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.

Chiziqlilik (lineynost). Analitik uslubning chiziqliligi uslubning (ma'lum oraliq chegarasida) namunadagi moddaning kontsentratsiyasiga proportsional qiymatlar olish imkonini berish xususiyatidir.

Uslubning qo'llanilish oraliq'i. Analitik uslubning qo'llanilish oraliq'i namunadagi aniqlanuvchi moddaning yuqori va pastki kontsentratsiyalari (miqdori) oraliq'i bo'lib, bu oraliqda uslubning pretsizionligi, to'riligi va chiziqliligini isbotlash mumkin bo'ladi. Uslubning barqarorligi. Analitik uslubning barqarorligi uning tahlilini olib borish sharoitidagi qisman o'zgarishlarga qarmay o'zgarmas qiymatlar olish imkonini beraolish xususiyatidir⁶.

Oraliq pretsizionlik –miqdorini aniqlash

Aniq tortim, mg	Rutin, mg/530mg	mg ekstraktga to'g'ri kelishi
528,2	10,472	352,3
548,3	10,615	357,1
522,5	10,347	348,1
537,4	10,530	354,2
522,4	10,310	346,8
538,5	10,484	352,7

Statistik xarakteristikalar	Natijalar	Natijalar
O'rtacha qiymat, mg/ 530mg	10,46	351,88
Standart chetlanish, mg	0,11	3,83
Variatsiya koeffitsienti, %	1,09	1,09
Ishonchlilik oraliq'i pastki chegarasi, mg	10,35	348,05
Ishonchlilik oraliq'i yuqori chegarasi, mg	10,57	355,71

Yot aralashmalarni analitik uslublarini baholashda ICh Q2A quyidagi ko'rsatkichlarni aniqlashni tavsiya etadi:

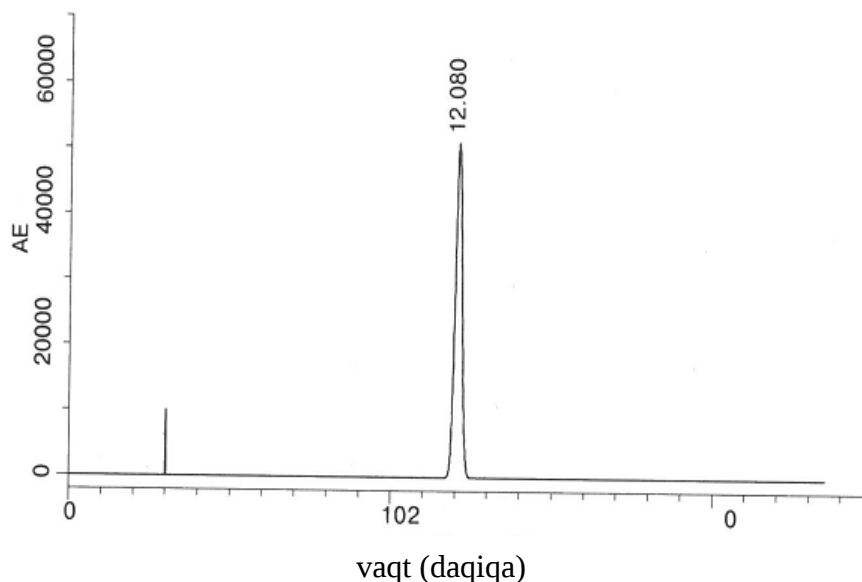
Ko'rsatkichlar	Analitik tahlil usullari turi: Yot aralashmalar nazorati miqdori, aniqlanish chegarasi
To'g'riligi	+-
Pretsizionlik:	
Qaytariluvchanligi	+-
Laboratoriyadagi pretsizionlik	+*-
Spetsifikligi**	++
Aniqlanish chegarasi	_-***+
Miqdorini aniqlash chegarasi	+-
Chiziqliligi	+-
Diapazon	+-

Ilova:

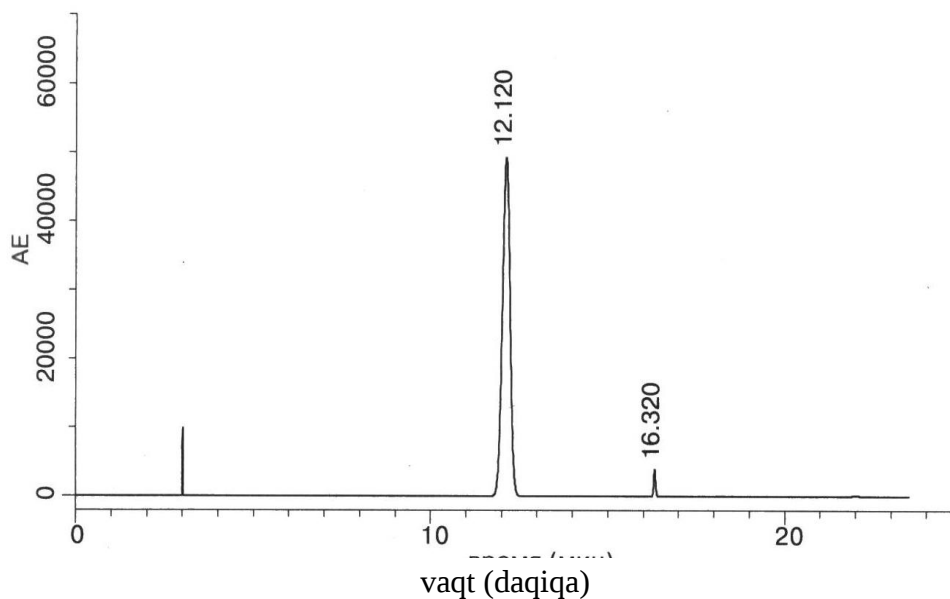
⁶Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спидким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с.

- * laboratoriyadagi pretsizionlik aniqlash kerak bo'lmaydigan holatlar
- ** analitik tahlilning to'liq bo'lmagan spetsifikligi boshqa qo'shimcha analitik tahlil usullari bilan to'ldirilishi mumkin.
- *** ayrim holatlarda zarur bo'lishi mumkin
- «-» - bu ko'rsatkich odatda baholanmasligini takidlaydi
- «+» - bu ko'rsatkich odatda baholanishini takidlaydi

Masalan: noaniq modda miqdorini aniqlash usulini baholash chiziqliligi (18-20rasm).

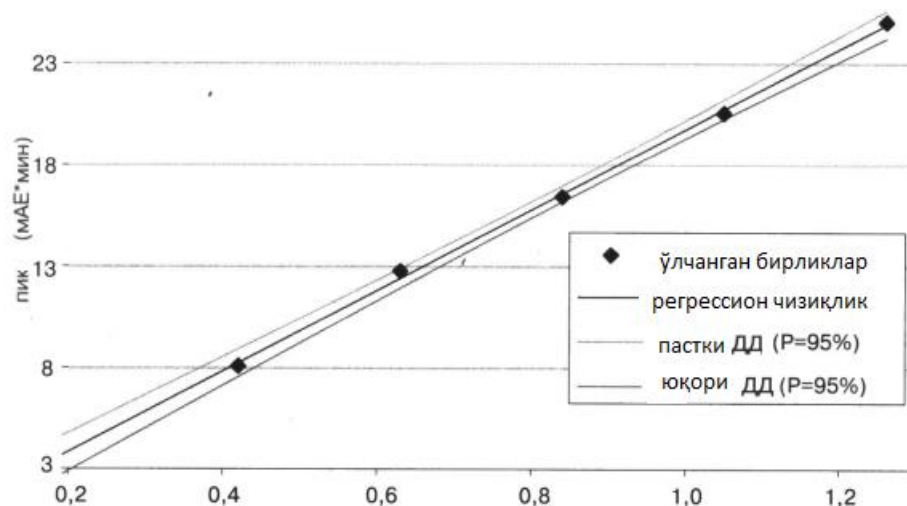


Stressiznamuna xromatogrammasi



Streslinamuna xromatogrammasi. Bunda ta'sir qiluvchi modda piki (12,2 daqiqada) va noaniq modda pikini (16,32 daqiqada) ko'rish mumkin.

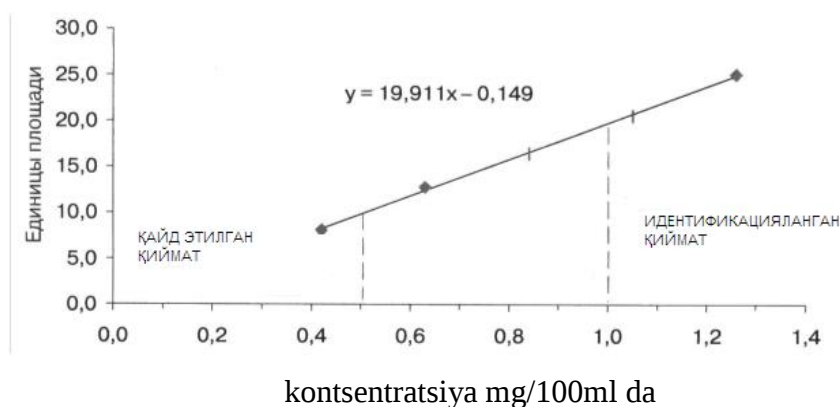
Maxsulotning parchalanish konsentratsiyasi mg/100ml



Chiziqlilikning grafik ko'rinishi; kontsentratsiyaga bog'liq bo'lgan piklar maydoni

Degradatsiyaning naoniy mahsuloti miqdorini aniqlash usuli chiziqligi

Suyultirish qatori, ml olingan eritma/100 ml	Kontsentratsiyasi, mg/100ml	Maydon birligi
4,0	0,420	8,060
6,0	0,630	12,762
8,0	0,840	16,430
10,0	1,050	20,568
12,0	1,260	25,084
Statistik ko'rsatkichlar		Natijalar
To'g'ri tengligi	$y = 19,911x - 0,149$	
a egriligi	19,911	
Ordinata o'qining osi qirgimi b :	-0,149	
95% ishonchlilik oralig'i	-1,334 dan 1,037 gacha	
Korrelyatsiya koeffitsienti r	0,9993	



Chiziqlilik regressiyasining grafik ko'rinishi; kontsentratsiyaga bog'liq piklar maydoni

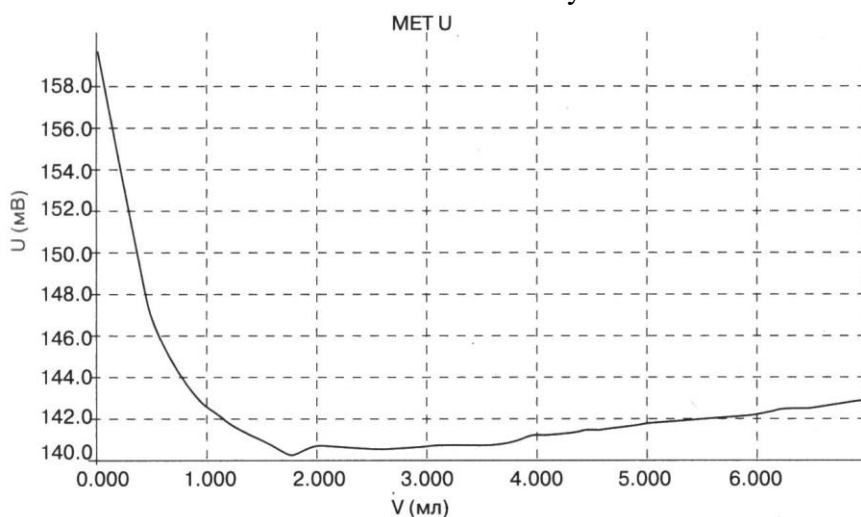
Ko'rsatkichlar	Analitik tahlil usullari turi: Chinligi
To'g'riligi	-
Pretsizionlik: Qaytariluvchanligi oraliq pretsizionlik	- - -
Spetsifikligi*	+
Aniqlanish chegarasi	-
Miqdorini aniqlash chegarasi	-
Chiziqliligi	-
Diapazon	-

Ilova:

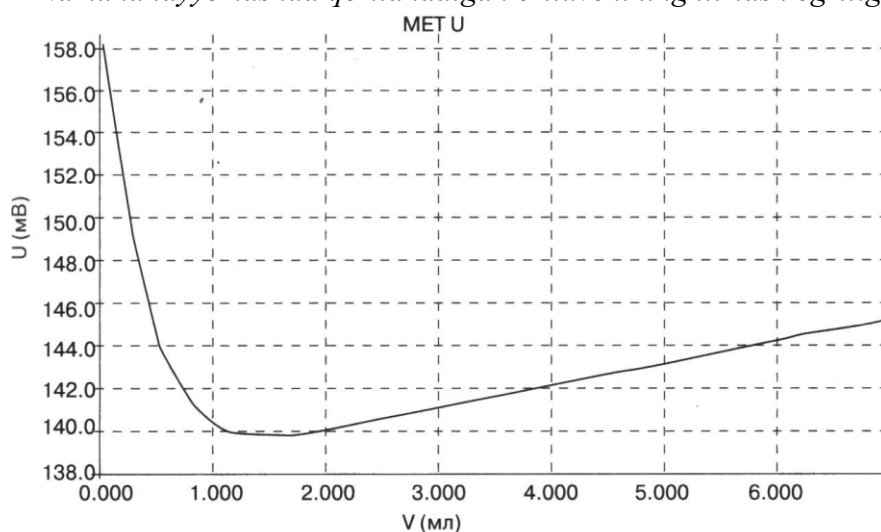
* laboratoriyadagi pretsizionlik aniqlash kerak bo'lmaydigan holatlar

«-» - bu ko'rsatkich odatda baholanmasligini takidlaydi

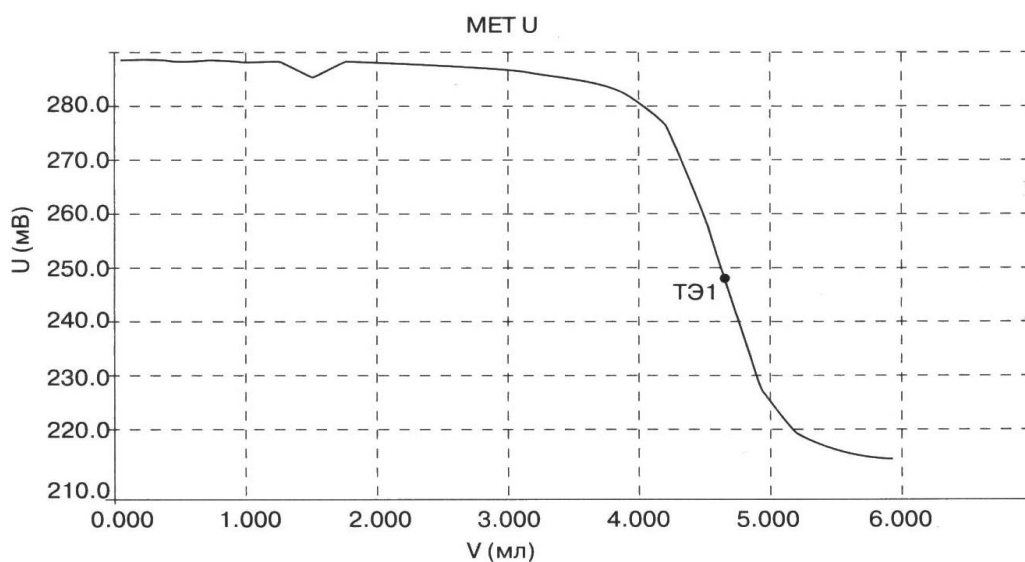
«+» - bu ko'rsatkich odatda baholanishini takidlaydi



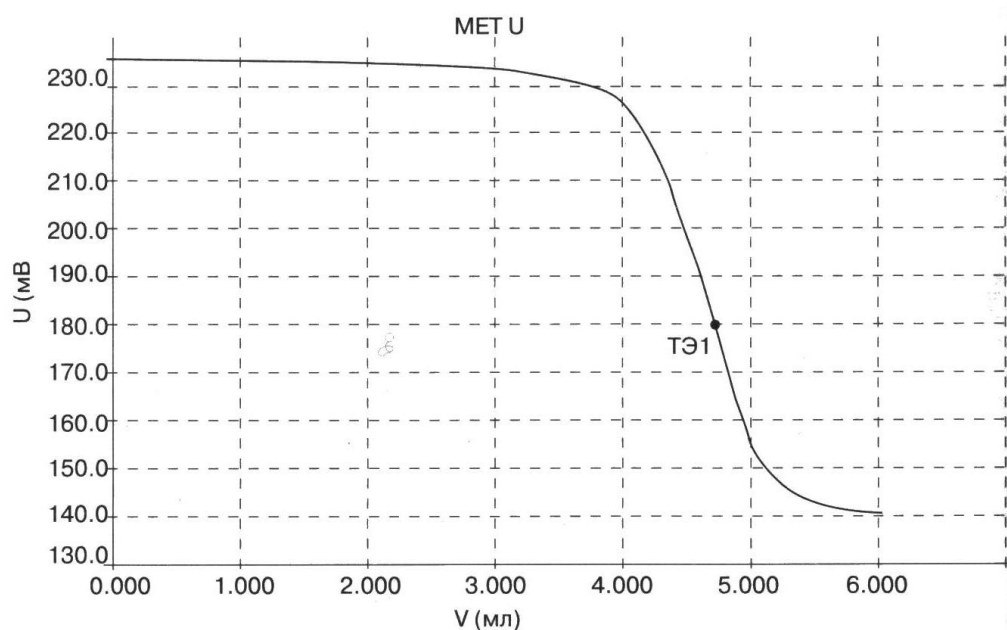
Namuna tayyorlashda qo'llanadigan erituvchining titrlash egriligi



Platseboni titrlash egriligi



Trisilikat magniy - ta'sir qiluvchi moddani titrlash egriligi

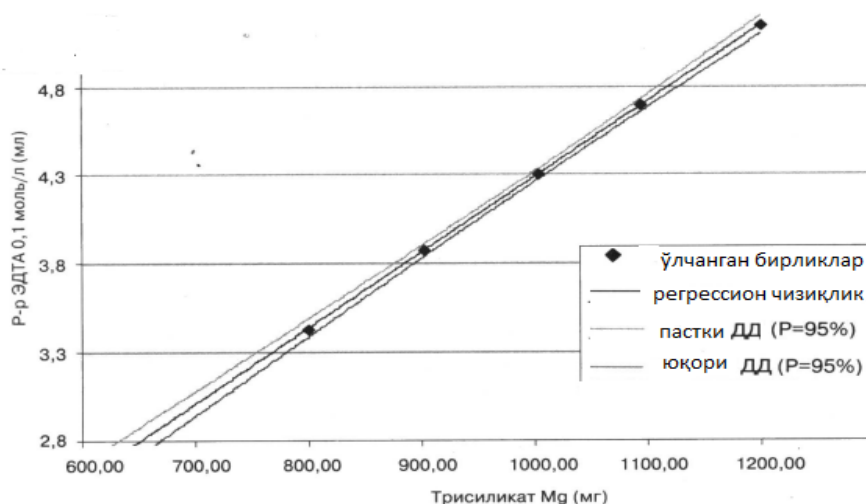


Dori

vositasining titrlash egriligi

Masalan: chiziqliligi o'rganish uchun trisilikat magniy tarkibidagi magniyni kompleksometrik usulda miqdorini aniqlash natijalari (MgOga nisbatan).

Platseboga ma'lum miqdorda trisilikat magniy qo'shildi va nazorat tahlil usuli talabi bo'yicha namuna tayyorlandi (27-rasm).



Trisilikat magniy tarkibidagi magniyni kompleksonometrik usulda miqdorini aniqlash chiziqlilining grafik ko'rinishi (MgOga nisbatan)

Trisilikat magniy tarkibidagi magniyni kompleksonometrik usulda miqdorini aniqlash chiziqliligi (MgOga nisbatan)

Konsentratsiya darajasi, %	Trisilikat magniy aniq tortimi, mg	EDTAning 0,1M eritmasi ketgan hajmi, ml
80	800,3	3,429
80	800,0	3,415
90	900,7	3,899
90	899,3	3,888
100	1000,1	4,323
100	999,6	4,298
110	1099,5	4,642
110	1099,6	4,668
120	1200,0	5,189
120	1199,6	5,174

Statistik ko'rsatkichlar	Natijalar
To'g'ri tengligi	$y=0,0043 x+0,0209$
a egriligi	0,0043
Ordinata o'qining qirgimi b :	0,0209
95% ishonchlik oralig'i	-0,1889 dan 0,2308 gacha
Korrelyatsiya koeffitsienti r	0,9982

Trisilikat magniy tarkibidagi magniyni kompleksonometrik usulda miqdorini aniqlash usulining to'g'riligi (MgOga nisbatan)

Konsentrat siya darajasi, %	Trisilikat magniy aniq tortimi, mg	EDTAning 0,1M eritmasi ketgan hajmi, ml	Aniqlangan MgO miqdori, mg	Berilgan MgO miqdori, mg	Natija, %
80	800,3	3,429	86,38	86,87	99,43
80	800,0	3,415	86,00	86,84	99,04

80	800,2	3,424	86,23	86,66	99,27
100	1000,1	4,323	108,88	108,56	100,29
100	999,6	4,298	108,26	108,50	99,78
100	999,5	4,291	108,08	108,49	99,62
120	1200,0	5,189	130,69	130,26	100,33
120	1199,6	5,174	130,33	130,22	100,08
120	1199,7	5,178	130,42	130,23	100,15

Statistik ko'rsatkichlar, %	Natijalar
O'rtacha qiymat	99,78
Standart chetlanish	0,47
Variatsiya koeffitsienti	0,47
Ishonchlilik oralig'i pastki chegarasi (R=95%)	99,42
Ishonchlilik oralig'i yuqori chegarasi (R=95%)	100,14

Tabletka "V namuna" tarkibidagi magniyni kompleksometrik usulda aniqlash usulining qaytariluvchanligi (MgOga nisbatan)

Tahlildagi ko'rsatkichi	EDTAning 0,1M eritmasi ketgan hajmi, ml	Magniyning miqdori (MgOga nisbatan), mg/tabletka
Namuna 1	4,265	107,43
Namuna 2	4,298	108,26
Namuna 3	4,251	107,08
Namuna 4	4,323	108,87
Namuna 5	4,351	109,59
Namuna 6	4,339	109,29
Statistik ko'rsatkichlar		Natijalar
Eng kichik qiymat, mg/ tabletka		107,08
Eng katta qiymat, mg/ tabletka		109,59
O'rtacha qiymat, mg/ tabletka		108,42
Standart chetlanish, mg/ tabletka		1,01
Variatsiya koeffitsienti, %		0,93
Ishonchlilik oralig'i (R=95%), mg/ tabletka		107,36-109,48

Bir xilligini aniqlash natijalari

Nomlanishi	A xodim, 1-kun			B xodim, 2-kun		
	Trisilikat magniy aniq tortimi, g	EDTAning 0,1M eritmasi ketgan hajmi, ml	Magniy ning miqdori (MgOga n-n), mg/ tabletka	Trisilikat magniy aniq tortimi, g	EDTAning 0,1M eritmasi ketgan hajmi, ml	Magniy ning miqdori (MgOga n-n), mg/ tabletka
VP-1	1,3339	4,265	107,43	1,3398	4,274	107,64
VP-2	1,3392	4,298	108,26	1,3400	4,263	107,36
VP-3	1,3391	4,251	107,08	1,3390	4,223	106,38
VP-4	1,3397	4,323	108,87	1,3401	4,324	108,90

VP-5	1,3403	4,351	109,59	1,3399	4,344	109,41
VP-6	1,3398	4,339	109,29	1,3395	4,314	108,67

Statistik ko'rsatkichlar	A xodim natijalari	B xodim natijalari
Eng kichik qiymat , mg/ tabletka	107,8	106,38
Eng katta qiymat, mg/ tabletka	109,59	109,41
O'rtacha qiymat, mg/ tabletka	108,42	108,06
Standart chetlanish, mg/ tabletka	1,01	1,13
Variatsiya koeffitsienti, %	0,93	1,05
Ishonchlilik oralig'i (R=95%), mg/ tabletka	107,36-109,48	106,87-109,25
$F(5\%;5:5) = 5,05^*$	Nazorat ko'rsatkichi PG_F ; 1,25***	
$t(5\%;10) = 2,228^{**}$	Nazorat ko'rsatkichi PG_t ; 0,58***	

Ilova:

* $F(5\%;f_1:f_2): f_1=n_1-1; f_2=n_2-1$

** $t(5\%; f); f = n_1+n_2-2$

*** $PG_F < F(5\%)$ va $PG_t < t(5\%)$. 1 va 2 xodimlar uchun o'rtacha qiymatlar va standart chetlanishlar orasidagi farqlar tasodifiy.

Yot aralashmalarni analitik metodikalarini baholashda ICh Q2A quyidagi ko'rsatkichlarni aniqlashni tavsiya etadi:

Ko'rsatkichlar	Analitik tahlil usullari turi: Yot aralashmalar nazorati miqdori, aniqlanish chegarasi
To'g'riligi	+-
Pretsizionlik:	
Qaytariluvchanligi	+-
Laboratoriyadagi pretsizionlik	+*_-
Spetsifikligi**	++
Aniqlanish chegarasi	_***+
Miqdori aniqlash chegarasi	+-
Chiziqliligi	+-
Diapazon	+-

Ilova:

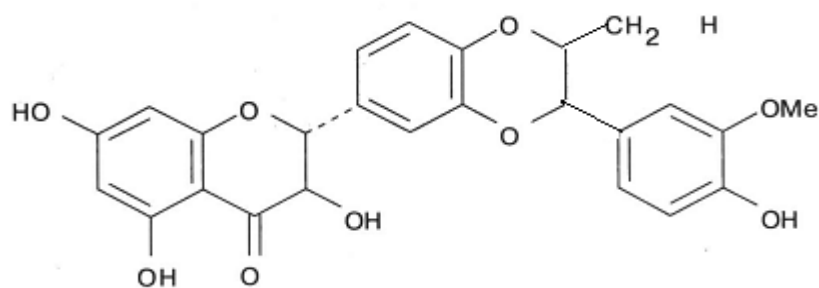
* laboratoriyadagi pretsizionlik aniqlash kerak bo'lmaydigan holatlar

** analitik tahlilning to'liq bo'lmagan spetsifikligi boshqa qo'shimcha analitik tahlil usullari bilan to'ldirilishi mumkin.

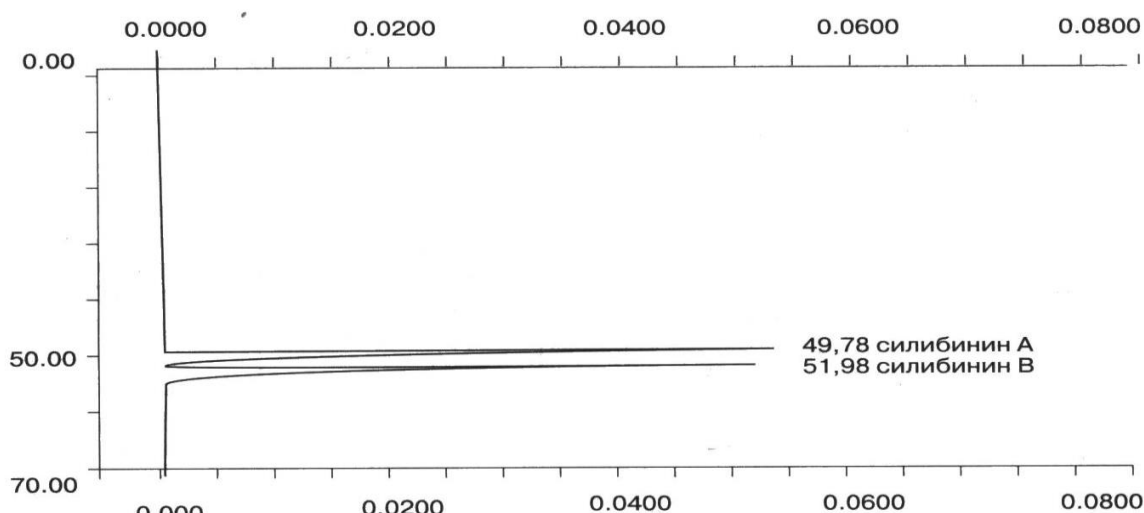
*** ayrim holatlarda zarur bo'lishi mumkin

«-» - bu ko'rsatkich odatda baholanmasligini takidlaydi

«+» - bu ko'rsatkich odatda baholanishini takidlaydi



A va V silibinin para-diastereomerlari



Silibinning YUSSH-xromatogrammasi ($S=5,360$ mg/25 ml metanolda)

Silibin PRSning birlamchi standart namunasi

Namuna	Aniq tortim, mg	S(PRS) { $H \times 0,964/25$ ml}	(A va V silibin) piklar maydoni summasi Σ (PRS)	R-faktor natijasi Σ (PRS)/ S(PRS)(yuza $\times 25$ ml/mg)
1	3,011	2,903	53,4992	18,4314
2	4,169	4,019	73,7502	18,3508
3	4,999	4,819	88,8668	18,4409
4	6,148	5,927	109,1904	18,4236
5	6,982	6,731	124,2706	18,4634
6	8,064	7,774	140,7698	18,1078
Statistik ko'rsatkichlar				Natijalar
O'rtacha qiymat (yuza $\times 25$ ml/mg)				18,3697
Standart chetlanish (yuza $\times 25$ ml/mg)				0,1335
Variatsiya koeffitsienti, %				0,73
Ishonchlilik oralig'i ($R=95\%$), mg/ tabletka				18,3967 $\pm$ 0,1401

Chiziqlilik regressiyasining statistik ko'rsatkichlar	Natijalar
To'g'ri chiziq tenglamasi	$y=18,0983x+1,345$
a egriligi	18,0983
Ordinata o'qining osi qirqimi b : 95% ishonchlilik oralig'i	1,345 -2,2902 dan 4,9804 gacha

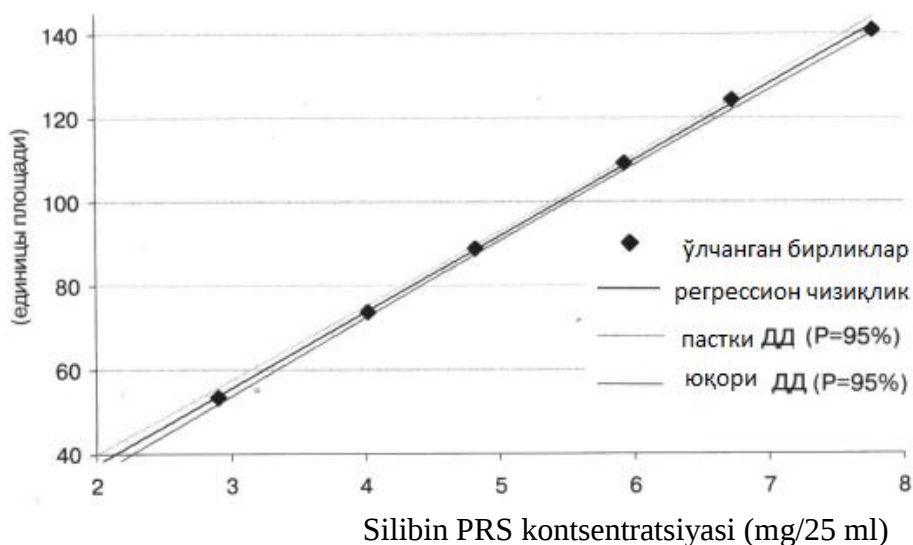
Korrelyatsiya koeffitsienti r	0,9997
-------------------------------	--------

Standart silibin

Regression to'g'rilik $x=(y-1,345)/18,0983$ qiymati asosida miqdorini hisoblash

Namuna	S=(H/25 ml), mg/25 ml	(A va V silibin) piklar maydoni summasi=Σ	Silibinning salc. hisoblangan kontsentratsiyasi, mg/25 ml	Miqdori = salc×100/silibin, %
7	5,360	93,4230	5,088	94,93
8	4,989	88,4023	4,810	96,41
9	5,408	94,0631	5,123	94,73
10	5,311	94,7035	5,158	97,12
11	4,895	86,1887	4,688	95,77
12	4,997	87,5763	4,765	95,36
Statistik ko'rsatkichlar, %			Natijalar	
O'rtacha qiymat			95,72	
Standart chetlanish			0,91	
Variatsiya koeffitsienti			0,95	
Ishonchlilik oralig'i (R=95%)			95,72±0,96	

Silibin ishchi standart tarkibi - 95,22%



Ishchi standart namunada silibin tarkibini aniqlash uchun Silibin PRS kalibrovka egri chizig'i.

Mavzu bo'yicha savollar

1. Oraliq pretsizionlik nima ?
2. Kuzatishlar natijasida hosil qilingan tasodifiy miqdorlar bilan, berilgan biror tasodifiy miqdor orasidagi bog'lanish asosan quyidagi 2 xil ko'rinishda bo'ladi ularga tarif bering ?
3. Korrelyatsion bog'lanishlar qonuniyatlarini nechta asosiy masalasi bor ?
4. Dori vositasining titrlash egriligi qanday sharoitlarga bog'liq ?
5. Sanoat miqyosida dori vositalari ishlab chiqarishda "validatsiya" va "kvalifikatsiya" atamallari va asosiy qoidalari ?
6. MU 64-04-001-2002 ga ko'ra quyidagilar validatsiya ob'ektlarini sanang ?

7. Kvalifikatsiya hamda validatsiyaning turlari va bosqichlari orasidagi tavofutni ayting uni misollar bilan keltiring ?
8. Validatsiyaning asosiy V-modeli tushintiring ?
9. Validatsion bayonnoma nimaga xizmat qiloadi ?
10. Degradatsiyaning naoniq mahsuloti miqdorini aniqlash nimaga asoslangan ?

Adabiyotlar

1. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.
2. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
3. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
4. УзДСТ 2766-2013 Взамен ТСТ 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработан и внесен Главным Управлением контроля качества лекарственных средств модели медицинской техники МЗРУз - 41 с.
5. Руководство правила надлежащей за производством лекарственных средств для медицинского применения для ветеринарного применения Таможенного Союза (правила надлежащей производственной практики) – Good Manufacturing Practice – GMP)- – М.: Remedium, 2012. – 264 с.
6. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с.
7. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.
8. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.
9. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use. Renewal.- Geneva. 2010.- 25 P.

6– mavzu. Perspektiv validatsiya (istiqbolli validatsiya)

Perspektivni o'tkazish uchun umumiy talab validatsiyalar - jarayonning takrorlanishini isbotlash. Yoniq amaliyotda prognoz jarayonni takrorlash uchun ishlatiladi kamida uchta ketma-ket tsikl orqali jarayon (masalan, uchta partiyani ishlab chiqarish), shunga qaramay buning uchun hech qanday statistik asos yo'q yondashuv.

Amalga oshirishning o'zi nuqtai nazaridan, bu ham zarurdoirasida ishlab chiqarilgan mahsulot seriyasini hisobga olishistiqbolli tasdiqlashni tasdiqlash shart emasushbu tasdiqlash muvaffaqiyatli bo'lgunga qadar amalga oshirishyakunlandi va QP hujjatli dalillarni olmaydiishlab chiqarish jarayonining takror ishlab chiqarilishi tasdiqlanganligi.Ushbu protsedura retrospektiv yoki paralleldan farq qiladitekshirish, mahsulot partiyalari ish holatida chiqarilgandaamalga oshirish va sotish uchun.

Spesifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar) – bu spesifikatsiya yoki boshqa me'yoriy hujjat tarkibiga kirmay qolgan har qanday nazorat natijalarining turi bo'lib, u shuningdek ishlab chiqarish ichidagi nazorat natijalariga ham tegishli.

Mazkur qo'llanma dori vositalari, faol farmasevtik substansiyalar, qo'shimchalar, oraliq mahsulotlar va boshqalarning kimyoviy tahlillariga tegishli.

Laboratoriyalardagi tahlillar tayyor dori vositalari, oraliq mahsulotlar, birlamchi va qadoqlov materiallarning spesifikatsiya, shuningdek turg'unlikga qo'yilgan talablarga mos kelishini tasdiqlashi kerak. Ushbu holat kontrakt asosidagi ishlab chiqarishga ham tegishli⁷.

Mazkur qo'llanmaning 3 ta qismiga izoh beramiz.

III Nazorat qilish natijalari va spesifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

1 bosqich: *Laboratoriyalardagi tahlillar*

Spesifikatsiyalar talablaridan har qanday og'ishlar (chetga chiqishlar) kuzatilsa uning sabablarini aniqlash kerak. Bu bo'lishi mumkin:

- laboratoriyadagi xatolik yoki
- texnologik jarayondagi kamchilik.

Agar seriyaning sifati spesifikatsiyalar talabiga to'g'ri kelmagan bo'lsa, u holda mahsulotning boshqa seriyalarida yoki boshqa mahsulotda xuddi shunday nuqsonni bor yoki yo'qligini tahlil qilish, sababini topish va uni yo'qotish yo'lini ishlab chiqish kerak bo'ladi. Ushbu ishlar barchasi rasmiylashtirilgan bo'lishi lozim.

Tahlil olib borishda avvalamo asboblarning aniqligi tekshiriladi, agar laboratoriyalar tahlillarida xatolik bo'lmasa, u xolda katta miqyosda tekshirishlar olib boriladi.

A. Operatorning mas'uliyati yoki javobgarligi

Tahlil natijalarining to'g'riligi avvalambor operator (laborant)ning zimmasida bo'lib, u birlamchi ma'lumotlarni beradi, agar xatolik undan o'tgan bo'lsa boshqa tekshiruvlar o'tkazilmaydi. Operator o'z ishini mukammal bilishi kerak (analitik usulni, asboblarni, olingan natijalarni tahlil qilishni va x.).

Agar chetlanishlar aniqlansa operator nazorat va standart namunalarini saqlashi (agar utrg'unligi bo'yicha to'g'ri kelsa) va bu haqda rahbarni ogohlantirishi kerak. Usulning aniqligi zudlik bilan tekshiriladi. Agar xatolik aniqlansa (namuna to'kilib ketgan bo'lsa) darhol rasmiylashtirilishi lozim.

V. Rahbarning mas'uliyati

⁷Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с

Rahbar chetlanishlarni tezlik bilan baholashi lozim. Chetlanishlarni baholashda u ob'ektiv omillarga (foydalanilgan reaktivlar, eritmalar, asboblarning xolati, shisha idishlar va b.) tayanishi kerak:

8. operatorning foydalanilgan tahlil usulini bilishiga ishonch hosil qiladi;
9. tahlilning birlamchi natijalarini ko'rib chiqadi;
10. tahlilning birlamchi natijalarining to'g'ri olinganligi va ularga to'g'ri ishlov berilganligini tekshiradi;
11. asboblarning to'g'ri ishlayotganligi tekshiradi;
12. ishlatilgan reagentlar, eritmalar, standartlarni ularning spesifikasiyalariga mos kelayotganligini tekshiradi;
13. usulning to'g'ri ishlayotganligi tekshiradi;
14. Olib borilgan tahlillar rasmiylashtiradi.

IV Spesifikasiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

2 bosqich: To'liq tekshirish

Agar tekshiruvlar xatoliklar laboratoriyada emasligini ko'rsatsa, u xolda to'liq tekshiruvlarni o'tkazish kerak bo'ladi: ishlab chiqarishni to'liq tahlili, namunalarni olish usullari, laboratoriyalardagi qo'shimcha tadqiqotlar va b. Endi ishlab chiqarilgan mahsulotga chetlanishlarning ta'siri o'rganilishi lozim.

A. Mahsulot tahlili

To'liq tekshiruv asosan sifatni nazorat qilish hamda ishlab chiqarish, texnik va boshqa bo'limlar hamkorligida sinchiklab va tezkorlik bilan olib borilishi kerak. Tekshirish tugagach xisobot tayyorlanadi. Xisobot quyidagilarni o'z ichiga oladi:

1. chetlanish sababini aniq ko'rsatish;
2. chetlanishga sabab bo'lgan ishlab chiqarish omillari;
3. hujjatlarni ko'rib chiqish natijalari, aniqlangan yoki bo'lishi mumkin bo'lgan xatoliklar ko'rsatilgan;
4. oldingi tekshiruvlar natijalari, agar avval ham shunday xatoliklar kuzatilgan bo'lsa;
5. Chetlanishlarni oldini olish chora-tadbirlarining bayoni.

Agar chetlanishlar sabablari aniqlansa tekshiruvlar to'xtatiladi va mahsulot qaytarib olinadi. Chetlanish mahsulotning boshqa seriyasi bilan bog'liq bo'lsa, u xolda qo'shimcha tekshiruvlar olib boriladi. Agar mahsulot tekshirilgandan so'ng qayta ishlangan bo'lsa, bu haqda xisobotda ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish bo'limlari xodimlari tomonidan imzolangan xolda ko'rsatilishi kerak. Xatolik loyihada, mahsulotni ishlab chiqarish jarayoni yoki hujjatida bo'lishi mumkin, masalan, mahsulot tarkibining turg'un emasligi, bosqichlardagi chetlanishlar. Ushbu xotatlarda mahsulot ishlab chiqish texnologiyasini qayta ko'rib chiqish talab etladi.

V. Laboratoriyadagi qo'shimcha tahlillar

Kerak bo'lganda laboratoriyada qo'shimcha tahlillar olib boriladi, birlamchi namunani takror tahlil qilish va namunani takroriy olish.

Takroriy tahlil

Namuna avval tekshirib chetlanish kuzatilgan seriyadan olinadi. Bunda asboblarning to'g'ri ishlayotgani, namuna bilan to'g'ri foydalanilayotganligi (namuna eritmasi) tekshiriladi. Tahlillar avvalgisidan tajribasi kam bo'lmagan operator tomonidan bajarilish kerak. Takroriy tahlillarni o'tkazish soni tahlil usullariga bog'liq bo'lib, ular avvaldan asoslangan va belgilangan bo'lishi kerak. Takroriy tahlillar natijalari olingandan so'ng avvalgi natijalar "qoniqarsiz" deb topiladi va belgilangan xolda rasmiylashtiriladi, saqlanadi.

Namunani takroriy olish

Dastlabki namuna yetarli darajada bo'lib, chetlanishlar extimoli bo'lganda undan yana takror foydalanish imkoni bo'lishi kerak. Namunalar to'g'ri olinmagan yoki seriya sifatini baholash uchun ishonchli emas degan ehtimollik bo'lishi mumkin. Masalan, bitta namunaning tahlil natijalari bir-biridan keskin farq etsa. Bunday xollarda namuna takror olinadi. Agar namuna olish usuli adekvat bo'lmasa, u xolda sifatni nazorat qilish bo'limi tomonidan namuna olishning yangi usuli ishlab chiqiladi, tekshiriladi va tasdiqlanadi.

WHO ning talabiga ko'ra namuna kamida ikki tahlilga mo'ljallangan bo'lishi kerak.

S. Tahlil natijalarini rasmiylashtirish

Xisobot tayyorlanganda olingan natijalar o'rtacha qilib olinadi yoki keskin ajralib turadigan natijalarni ko'rsatish mumkin.

Natijalarni o'rtacha qilib olish aniqlash usulida ruxsat etilgan bo'lsa qo'llaniladi. Ko'pincha natijalarning o'rtacha qiymati olinadi, bu esa xatoliklarga olib kelishi mumkin. Masalan, tabletkalar ishlab chiqarishda massaning bir xilligini tekshirishda aralashmaning turli nuqtalaridan namuna olinadi. Bu yerda natijalarni o'rtachasini olish mumkin emas, sababi tahlilning maqsadi turli nuqtalardan olingan natijalarni solishtirish-dir. Yoki spetsifikatsiyada chetlanish chegarasi 90 dan 100% gacha belgilangan bo'lsa, birinchi tahlilda olingan natijalar 89, 90 va 91%, ikkinchisida esa -80, 85 va 105% ni ko'rsatdi. Ikkala holatda ham o'rtacha qiymat 90% ni tashkil etdi, ammo qaytaruvchanlik turlicha. Mazkur holatlarda natijalarning o'rtacha qiymatini olish xatolikga olib kelishi mumkin.

Ba'zida tahlillar bir biridan keskin ajralib turuvchi natijalarni beradi, bu natijalarni to'g'ridan - to'g'ri tashlab yuborilmaydi, ular mahsulot tarkibidagi o'zgarishlar natijasida paydo bo'lgan bo'lishi mumkin.

V Xulosa

Spetsifikatsiyadan chetlanishlarni o'rganish tugagandan so'ng olib borilgan ishlar yuzasidan xisobot yoziladi, unda chetlanish sababi, seriya sifatini baholash va mahsulotni chiqarish yoki chiqarmaslik to'g'risidagi qaror qabul qilinadi.

7 – mavzu. Retrospektiv validatsiya.

Retrospektiv tekshirish - mahsulot partiyalarini ishlab chiqarish va nazorat qilish bo'yicha olingan ma'lumotlarga asoslanib, sotilayotgan mahsulotni seriyali ishlab chiqarish jarayonini sertifikatlash.

Retrospektiv tekshirish faqat yaxshi tashkil etilgan jarayonlar uchun amalga oshirilishi mumkin. Agar mahsulot, jarayon yoki uskuna yaqinda o'zgargan bo'lsa, retrospektiv tekshirishga yo'l qo'yilmaydi.

Ushbu jarayonlarning retrospektiv tekshiruvini oldingi ma'lumotlarga asoslanadi. Buning uchun maxsus protokol va hisobot tayyorlash, shuningdek, xulosalar va tavsiyalar berish bilan oldingi operatsiya ma'lumotlarini ko'rib chiqish talab etiladi.

Bunday tekshirish uchun ma'lumotlar manbalari, lekin ular bilan cheklanmasdan, seriyali ishlab chiqarish va qadoqlash yozuvlari, ishlab chiqarishni nazorat qilish varaqlari, texnik xizmat ko'rsatish jurnallari, xodimlarning o'zgarishi ma'lumotlari, jarayon qobiliyatini o'rganish, tayyor mahsulot ma'lumotlari, shu jumladan trend xaritalari, shuningdek natijalarni o'z ichiga olishi kerak. uning saqlash barqarorligini o'rganish.

Retrospektiv tekshirish uchun tanlangan mahsulot partiyalari ko'rib chiqilayotgan davrda ishlab chiqarilgan barcha partiyalarni, shu jumladan spetsifikatsiyalarga javob bermaydigan barcha partiyalarni ifodalashi kerak. Mahsulot partiyalarining soni jarayonning barqarorligini

ko'rsatish uchun etarli bo'lishi kerak. Retrospektiv jarayonni tekshirishni amalga oshirishda kerakli hajm yoki turdagi ma'lumotlarni olish uchun arxiv namunalarini qo'shimcha sinovdan o'tkazish kerak bo'lishi mumkin.

Retrospektiv tekshirish vaqtida jarayonning barqarorligini baholash uchun ketma-ket ishlab chiqarilgan 10 dan 30 tagacha bo'lgan ma'lumotlarni tahlil qilish kerak, ammo tegishli asoslash mavjud bo'lsa, sinov partiyalari sonini kamaytirish mumkin.

MCHJ GKP farmatsevtika zavodi (Jitomir, Ukraina) fitokimyoviy sexi sharoitida galenik preparatlarni ishlab chiqarish jarayonining retrospektiv tekshiruvi o'tkazildi. Ishlab chiqarish jarayonining muhim parametrlari o'simlik materiallari aralashmasidan suyuqlik ekstrakti bo'lgan "Climased" preparati misolida aniqlanadi. "Climased" preparatini ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilish protokollarining tahlili barcha ko'rsatkichlarning me'yoriy hujjatlar talablariga muvofiqligini tasdiqladi. Ishlab chiqarish jarayonining nazorat qilinishi nazorat chegaralaridan ± 3 s oshib ketadigan qiymatlarning yo'qligi bilan tasdiqlanadi. Tayyor mahsulotni nazorat qilish natijalari bo'yicha hisoblangan texnologik qobiliyat indeksi (Cpk) 1,04 ni tashkil etadi, bu suyuqlik ekstraksiyalash vositalarini ishlab chiqarish jarayonini qoniqarli darajada barqaror deb tavsiflaydi. Tekshiruv natijalari suyuq dozalash shakllarini ishlab chiqarish maydonchasini rekonstruksiya qilishni rejalashtirishda foydalanilgan.

Validatsiyalash turli bosqichlarni puxta tayyorgarlik ko'rish va rejalashtirishni talab etadi. Bundan tashqari bajarilishi lozim bo'lgan ishlar amaldagi me'yoriy xujjatga ko'ra tegishli ketma-ketlikda bajarilishi ko'zda tutiladi.

Dizayn kvalifikatsiyasi 42-510 (GMP) tarmoq standartiga ko'ra amalga oshirilib, buning uchun ishlab chiqarish korxonasiga sotib olinadigan uskunalar, binoning tuzilishi, muxandislik tizimi spetsifikatsiya ishlab chiqadi, ya'ni tegishli loyixa yoki texnik xujjat tayyorlaydi.

Montaj kvalifikatsiyasi texnologik va laboratoriya uskunasi o'rnatilishni, muxandislik tizimi, "toza" xonalar tikshiriladi. So'ng faoliyat olib borish kvalifikatsiyasi o'tkaziladi. Bunda texnologik va laboratoriya jixozlari, muxandislik tizimi, "toza xonalarning" jixozlanishi o'rganiladi. GQ jixozlar xususiy statik aspektlarni, OQ-qisqa muddatli sinovlarning xususiy dinamik tavsifi bilan, PQ - uzoq muddatli sinovlarning xususiy dinamik tavsifini amalga oshiradi.

Havo bilan taminlash, suv bilan taminlash, bug' bilan taminlash va ishlab chiqarish kritik operatsiyalarni bajaruvchi yordamchi uskunalar, masalan avtoklavlar, quritish javonlari depirogeneratsiya uskunalari (quruq qizdirish shkaflari, tunnelar) yoki liofillash uskunalari kvalifikatsiya, faoliyat yuritish va ekspluatatsiya kabilarda o'tkaziladi.

Validatsiya bo'yicha ishlar korxonaning turli bo'limlari, pudratchi korxonalar, konsultantlar bilan kelishib o'tkazilganligi sababli, uni rejalashtirish muhim umum tashkiliy xujjat bo'lib korxona rahbari tomonidan tasdiqlanadi.

VR – ishlab chiqarishning barcha sohalariga tegishli bo'lib, unda uskunalar, muxandislik tizimi, usullar va jarayonlar validatsiyalanishi ko'zda tutilgan. Shuningdek validatsion ish xajmi, validatsion xujjatlar shakli (IQ, DQ, PQ, usullar va jarayonlar validatsiyasi), ishni amalga oshirish bosqichlari va ular orasidagi vaqtinchalik muddatlar oralig'i, validayaning barcha turlari va qayta validatsiyalash belgilab beriladi.

To'g'ri tuzilgan validatsiya rejasi:

- korxona rahbariyatiga validatsion dasturni, sarflanadigan pul mablag'larni va vaqtni, ijrochilar tarkibi jalb etiladigan korxonalar va ekspertlarni bilish;

- validatsiya o'tkazish guruhi a'zolariga o'z vazifa va majburiyatlarini bilish;
- GMP inspektorlariga korxonaning validatsiyaga qanday yondoshishi, validatsiya bo'yicha bajariladigan barcha ishlarning tuzilishi va tashkillashtirilganligini bilish imkonini beradi.

Validatsiyani rejalashtirishda quyidagi xujjatlardan foydalaniladi

- Belgilangan tartibda ishlab chiqilgan loixalash xujjatlari;
 - qurilish – montaj va uskunalarni ishga tushirish ishlarining tugallanganligini tasdiqlovchi topshirish – qabul qilish xujjatlari.
 - reglamentlar, farmakopeya maqolalari, standart operatsion jarayonlar, ishlab chiqarish yo'riqnomalari, muvofiqlashtiruvchi sertifikatlar va spetsifikatsiyalar (uskunalar, xom ash'yo materiallar, konstruktsiyalar, o'lchov vositalari va boshqalar uchun)
Odatda VR 7-8 asosiy bo'lim va ilovalardan iborat bo'ladi.
1. Umumlashtiruvchi qism (kirish); validatsion ishlar bayoni, validatsiya o'tkazish tartibi, grafik va jadvallarga ishora qilingan holda (Pic/S yo'riqnomasi 4.5.2.1. punkti)
 2. Maqsad: korxonada validatsiyalashga yondoshishni tushini imkonini beradi
 3. Ishni tashkillash tartibi: tashkilot tuzilma (ma'muriyat elementlar) tadbirlar va x.z.
 4. Qo'llanilish sohasi va qo'shimcha ishlar mohiyati (rejadan tashqari)
 - validatsiya qilinuvchi ob'ektlar ro'yxati;
 - bajarilishi lozim bo'lgan ishlar jadvali
 - Baholanuvchi haltis parametrlar ro'yxati;
 5. Maqbullik mezonlari: butun holda shakllantirilib, ayrim o'lchamlar bayonnomalarda ko'rsatiladi
 6. Tayyorgarlik dasturlari: o'rgatish kalibrlash va o'zgarishlarni nazorat qilish
 7. Tashkiliy tuzilma
 - ma'suliyat elementlari;
 - validatsiya bo'yicha guruh tarkibi;
 8. Validatsiya ishlarini o'tkazish grafigi
 - inson resurslari;
 - materiallar;
 - dastlabki ishlar;
 - xujjatlarni tayyorlash;
 - xujjatlarni boshqarish;
 - uskunalarni testlash;
 - xizmat ko'rsatish ishlari;
 - vaqtinchalik harajatlar;

Validatsiya o'tkazish uslubini ishlab chiqarish spetsifikatsiyasiga qarab (ishlab chiqarilayotgan dori turi, texnologik chizma va x.z.) har bir korxonaning o'zi belgilaydi

8-mavzu. Farmatsevtik maxsulot ishlab chiqarishda xona, jixoz va asbob uskunalar attestatsiyasi/kvalifikatsiyasi.

Validatsiya tadqiqotlari chiqarilayotgan mahsulotning sifatini va uning raqobatdoshligini oshiradi. Bunday tadqiqotlar farmasevtik kompaniyalar, farm-korxona laboratoriyalari, oziq-ovqat korxonalarida ishlab chiqarilayotgan mahsulotning uchta seriyasida olib boriladi.

Validatsiya bosqichlarining sxemasi quyidagicha:

Farmasevtik ishlab chiqarish validatsiyasi.

Kvalifikatsiya.

Jarayonlar validatsiyasi (PV).

Analitik usullar validatsiyasi.

Texnologik jarayonlar validatsiyasi.

Yordamchi jarayonlar validatsiyasi.

Validatsiya bosqichlarining sxemasi quyidagi rasmda ifodalangan.



Rasm.12.1. Validatsiya bosqichlarining chizmasi.

Analitik usullar validatsiyasi quyidagilarni aniqlashdan iborat:

- kalibrovka;
- testlash;
- selektivlik (selektivnost);
- sezgirligi (chuvstvitelnost);
- lineynost (to'g'ri kelishi) chizikliligi;
- mos kelishi (sxodimost);
- qaytaruvchanligi (vosproizvodimost);
- xatoligi (pogreshnost);
- diapazon;
- turg'unligi (stabilnost);
- aniqligi (dostovernost to'laqonli mos kelish).

Analitik usullar validatsiyasi quyidagilar:

Dastlabki davr - IQ va OQ bosqichlarida (PQ kerak bo'lganda) laboratoriya jihozlari kvalifikatsiyasi.

Asosiy davr – analitik usul validatsiyasi.

Validatsiya o'tkazish arzon tadbir emas, balki qimmat bo'lib, bunda qancha harajat, vaqt va mehnat talab etiladi. Gohida chuqur validatsiya o'tkazilganda, u o'z ma'nosini yo'qotadi, chunki unga sarflangan harajat o'zini oqlamaydi.

- Tahlil usullar validatsiyasi nima?
- Usullarning qaysi parametrlarini validatsiya qilish kerak
- Tasdiqlangan usullarni validatsiya qilish kerakmi?
- Validatsiya qilingan usullardan foydalanish
- Qaysi xollarda usulni 2-marta validatsiya qilish kerak?

Har kandy tahlil uslubini ishlab chiqish bir necha bosqichlardan iborat bo'ladi: namuna olish, tashish, saqlash, usulni olib borish, natijalarni xisoblash.

Bu bosqichlarning har birida xatolik bo'ladi. Shuning uchun validatsiya qilishdan avval,

- maqsadga muvofik usul to'g'ri tanlangan bo'lishi,
- analitik asbob-uskunalar (приборы) maqsadga muvofiq to'g'ri tanlangan bo'lishi kerak,
- standart namunalar albatta bo'lishi kerak,
- malakali xodimlar bo'lishi kerak.

Validatsiya bu faqat olib borilgan ishlar bo'yicha hisobot bo'lmay, bunda tarozning bir tomoniga qo'yilgan analitik maqsadning talablari bo'lsa, ikkinchi tomonida esa usulning xossalari (harakteristika) bo'ladi va bunda tarozining tomonlari bir xil bo'lishi kerak. Agar usulning xossalari talablardan ustun bo'lsa, bu usul yaroqli yoki aksi bo'lsa, unda usul yaroqsiz hisoblanadi.

GLP – ishlab chiqarish laboratoriyalarida sifatni ta'minlashga qaratilgan tadbirlar tizimidir.

- tahlil natijalariga bo'lgan shaxsiy javobgarlik (laboratoriya mudiri, Study Director)
- tahlilni amalga oshiruvchi mustaqil (laboratoriyalardan tashqari) bo'limlar, Quality Assurance Unit)
- asboblari, dasturiy ta'minot, o'lchov uslublari va tahlil natijalari validatsiyasi
- laboratoriya ishi sifati bo'yicha ichki audit
- laboratoriya ish sifati bo'yicha tashqi audit

Attestatsiya bu nazorat tahlil laboratoriyalardagi tahlil uskunalari va ularning to'laqonli faoliyatini ta'minlovchi davriy tadbir bo'lib, u korxonaga bog'liq bo'lmagan shaxslar tomonidan olib boriladi.

Akkreditatsiya – “accredere” lotincha so'zdan olingan bo'lib - ishonish ma'nosini anglatadi; Akkreditatsiya- shaxsning o'z ishini to'g'ri bajarayotganligini yoki tashkilot (korxona) sifatini halqaro standartlarga mos kelishini isbotlovchi jarayon bo'lib hisoblanadi.

Kvalifikatsiya - kutilayotgan va qaytariluvchan natijalarga erishishni ta'minlovchi loyihalash hujjatlari, asbob-uskunalar, muhandislik tizimlari va boshqa ishlab chiqarish sharoitlarini baholash va hujjatlashtirilgan holda tasdiqlash. U validatsiyaning birinchi bosqichi

bo'lib, texnologik asbob-uskunalar, qurilmalar, laboratoriya asbob uskunolari va muhandislik tizimlarini validatsiyasini o'z ichiga oladi.

Mavzu yuzasidan savollar

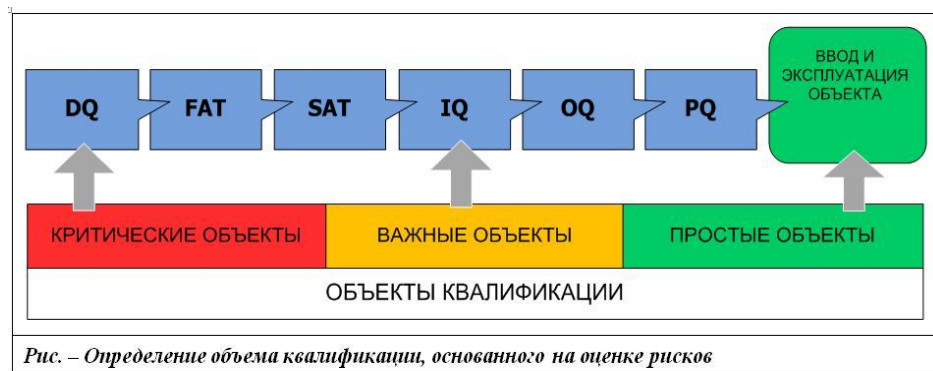
1. Jixozlarni sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. ICH tavsiyalari
2. Jixozlarni validatsion parametrlarni o'rganishda ICH tavsiyalari
3. Jixozlarni validatsion parametrlarni bajarishda xujjatlashtirish tizimi

Adabiyotlar

10. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.
 11. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
 12. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.
 13. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use. Renewal.- Geneva. 2010.- 25 P.
- Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.

9-mavzu: Loyiha hujjatlari kvalifikatsiyasi (DQ). Ishlash kvalifiatsiyasi (OQ). O'rnatish (montaj) kvalifikatsiyasi (IQ).

Tayanch iboralar: Maxsulot, qadoqlov vositasi, yordamchi moddalar, saqlash va transportirovka qilish. Personalni doimiy ravishda malakasini oshirish. Asbob uskunalarini xolatini nazorat qilish. Personalning shaxsiy gigienasi. Texnologik jarayonlarning nazorati. Xona nazorati. Tayyor va yarim maxsulotlar nazorati.



Sanoat miqyosida dori vositalari ishlab chiqarishda “validatsiya” va “kvalifikatsiya” atamalari va asosiy qoidalar

Farmatsevtika sanoatida validatsiyalashning shart ekanligi “GMP talablari asosida dori vositalarini ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilish qoidalarini” OST 42-510-98 da keltirilgan.

Validatsiya uskunalar, ishlab chiqarish sharoiti, texnologik jarayon, yarim tayyor va tayyor mahsulotlarning amaldagi reglament yoki meyoriy xujjat talablariga mosligini xujjatlashtirilgan tasdig'idir.

Ishlab chiqarish korxonasi tegishli texnologiya reglamentga to'liq amal qilgan xolda farmakopeya maqolasi talablariga mos keladigan mahsulot olishning barcha ishlab chiqarish

elementlarining ishonchligini baholash maqsadida tekshiraolishi va olingan natijalar hamda xulosalarni yozma qayd etishi kerak.

FDA (1987) yo'riqnomasida validatsiyaga ma'lum jarayon avvaldan belgilangan spetsifikatsiya va sifat mezonlariga javob beradigan, sifati barqaror mahsulot chiqarishni yuqori darajadagi ishonch bilan tasdiqlaydigan xujjatlashtirishdir.

MU 64-04-001-2002 ga ko'ra kvalifikatsiya (Qualification) validatsiyaning tarkibiy tayyorgarli bo'limi bo'lib, loixa xujjatlari, uskunalar, muxandislik tizimi va ko'zda tutilgan va qayd etiluvchan natijalarga erishishning xujjatlashtirilgan tasdig'idir.

Shuning uchun ob'ektga bog'liq xolda va avvaldan belgilab olingan maqsadga qarab "validatsiya" yoki "kvalifikatsiya" atamasi qo'llaniladi.

2-jadval

"Validatsiya" yoki "kvalifikatsiya" atamalarini qo'llanilishi

Farmatsevtik ishlab chiqarishning elementlari	Kvalifikatsiya	Validatsiya
Ishlab chiqarish binosi Muxandislik tizimi	+++	
Texnologik va nazorat-o'lchov uskunalari	+++	
Analitik usullar	++-	
Ishlab chiqarish jarayoni		+++
Nazorat operatsiyalari		+++
(sifat nazorati bo'yicha)		+++
Yordamchi jarayonlar		+++
Kompyuter tizimi	+	++

MU 64-04-001-2002 ga ko'ra quyidagilar validatsiya ob'ektlaridir:

- 9) Texnologik jarayonlar;
- 10) Analitik usullar;
- 11) Tozalash jarayonlari;
- 12) Binoga sanitar ishlov berish;
- 13) Texnologik va laboratoriya uskunalari
- 14) Yarim tayyor mahsulot va tayyor mahsulot sifatiga bevosita ta'sir etuvchi muxandislik tizimlari (toza suv, bug', inert gazlar, siqilgan xavo bilan ta'minlash)
- 15) "Toza" binolar va bo'limlar "sovuq" xonalar va boshqalar
- 16) Ishlab chiqarish jarayoni va nazorat bilan bog'liq bo'lgan kompyuter tizimlari;

Quyidagilar validatsiyalanmaydi

- 5) Yarim tayyor mahsulot va tayyor mahsulot sifatiga ta'sir etmaydigan uskunalar;
- 6) Mahsulot sifatiga bevosita ta'sir etmay, ishlab chiqarish jarayonining uzluksizligini ta'minlovchi muxandislik tizimlari (energiya, bug', suv va boshqalar bilan ta'minlash tizimlari)
- 7) Bino va imoratlarining umumiy konstruktiv elementlari
- 8) Ishlab chiqarish jarayoni bilan bevosita bog'liq bo'lmasdan yordamchi kompyuter tizimlari

Kvalifikatsiya hamda validatsiyaning turlari va bosqichlari

OST 42-510-98 tarmoq standartiga ko'ra validatsiyaning asosiy elementlari quyidagilardan iborat:

- 6) Asosiy va yordamchi texnologik uskunalarni shu jumladan kompyuter tizimlarining ishlashi va o'rnatilishini baholash;
- 7) Texnologik jarayon o'lchamlari va shartlarini baholash
- 8) Jarayonda yo'l qo'yish mumkin bo'lgan chetlanishlar meyorini baholash;
- 9) Tahlil usulini baholash;
- 10) Texnologik jarayonini attestatsiyalovchi xisobotlar va bayonnomalar tuzish;

Bi elementlarining atroflicha bayoni MU 64-04-001-2002 xujjatida keltirilgan bo'lib, unda quyidagilar bayon etilgan.

- 9) Dizayn kvalifikatsiyasi
- 10) Uskunalar o'rnatish (montaj) kvalifikatsiyasi
- 11) Faoliyat olib borish (funktsionirovanie)
- 12) Ishlatish (ekspluatatsiya) kvalifikatsiyasi
- 13) Validatsiya jarayon kvalifikatsiyasi
- 14) Analitik usullar validatsiyasi
- 15) Tozalash validatsiyasi
- 16) Kompyuter tizim validatsiyasi

Validatsiyalash turli bosqichlarni puxta tayyorgarlik ko'rish va rejalashtirishni talab etadi. Bundan tashqari bajarilishi lozim bo'lgan ishlar amaldagi me'yoriy xujjatga ko'ra tegishli ketma-ketlikda bajarilishi ko'zda tutiladi.

Dizayn kvalifikatsiyasi 42-510 (GMP) tarmoq standartiga ko'ra amalga oshirilib, buning uchun ishlab chiqarish korxonasiga sotib olinadigan uskunalar, binoning tuzilishi, muxandislik tizimi spetsifikatsiya ishlab chiqadi, ya'ni tegishli loyixa yoki texnik xujjat tayyorlaydi.

Montaj kvalifikatsiyasi texnologik va laboratoriya uskunasi o'rnatilishini, muxandislik tizimi, "toza" xonalar tikshiriladi. So'ng faoliyat olib borish kvalifikatsiyasi o'tkaziladi. Bunda texnologik va laboratoriya jixozlari, muxandislik tizimi, "toza xonalarining" jixozlanishi o'rganiladi. GQ jixozlar xususiy statik aspektlarni, OQ-qisqa muddatli sinovlarning xususiy dinamik tavsifi bilan, PQ - uzoq muddatli sinovlarning xususiy dinamik tavsifini amalga oshiradi.

Havo bilan taminlash, suv bilan taminlash, bug' bilan taminlash va ishlab chiqarish kritik operatsiyalarni bajaruvchi yordamchi uskunalar, masalan avtoklavlar, quritish javonlari depirogeneratsiya uskunolari (quruq qizdirish shkaflari, tunnelar) yoki lifoillash uskunolari kvalifikatsiya, faoliyat yuritish va ekspluatatsiya kabilarda o'tkaziladi.

Ekspluatatsiya kvalifikatsiyasi quyidagi tizim kategoriyalari va uskunalar uchun majburiydir.

Tizimlar	Uskunalar
Havo berish	Avtoklavlar
Siqilgan havo berish	Depirogenlash shkaflari yoki tunnel
"toza bug'" tizimi	Plofenizatorlar
Bug' berish tizimi	TSentrifugalar
Tozalangan suv olish va uzatish tizimi	
In'eksion suv olish va uzatish tizimi	

Jarayon validatsiyasi berilgan vazifalarning bajarilishi doimiyligini (berilgan o'lchamlarni bajarilishini) xujjatlashtirilgan tasdig'ini olish maqsadida amalga oshiriladi.

Shunday qilib OSt 42-510-98 tarmoq stardarti bo'yicha asosiy va yordamchi texnologik qurilmalar va montajni baholash kvalifikatsiyalashning turli bosqichidan iborat.

Validatsiya o'tkazishning umumiy chizmasi (MU 64-04-001-2002)

Validatsiyalash ob'ekti	Dastlabki bosqich	Asosiy bosqich
Analitik usullar	JQ va DQ bosqichida laboratoriya uskunasi kvalifikatsiyasi	Farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullar validatsiyasi
Texnologik jarayon	JQ, DQ va RQ bosqichlari kvalifikatsiyasi	Har bir jarayonni validatsiyalash (RV-validatsion bayonnomani tuzish)
Qo'shimcha jarayonlar (tozalash, sanitar ishlov berish)	Tozalash va boshqa jarayonlarni validatsiyalash	Har bir jarayonni validatsiyalash (RV-validatsion bayonnomani tuzish)
Muxandislik tizimini (toza havo, suv, bug', inert gaz, siqilgan havo bilan ta'minlash)	Tizimning ayrim elementlarni kvalifikatsiyalash (masalan kritik zonalar, filtrlar, kompter tizimi)	Tizimning JQ, DQ va RQ kvalifikatsiyasi
Ishlab chiqarish va laboratoriya xonalar ("toza" bino va "sovuq" xona zonolari)	JQ osqichi kvalifikatsiyasi	Binoning jixozlangan xolatida kvalifikatsiya (DQ va RQ)

Farmatsevtik korxona samarali validatsiya jarayonini o'tkazishi uchun quyidagi tadbirlarni bajarishi lozim:

- ishlab chiqarish jarayonini ifodalovchi xujjatlarni to'raligicha tayyorlash
- uskunalar uchun tegishli talablar qo'yish (tizimlar, binolar uchun) va ularni shu talablar asosida sotib olish
- uskunalarni tegishli talablarga ko'ra o'rnatish (muxandislik tizimlari va binolar) va ularni ishga tushirish
- validatsiyalanuvchi jarayonni puxta o'rganish va monitoring uchun kerakli natijalar olishni belgilash

Farmatsevtik korxona vaziyatga qarab validatsiyaning quyidagi sanab o'tilgan turlaridan birini tanlash mumkin.

1- mavzu. Qattiq dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi

Reja:

1. Qattiq dori shakllarini validatsiya ishlarini xujjatlashtirishning umumiy tamoillari.
2. Validatsiya rejasi
3. Validatsion bayonnoma

Tayanch iboralar: Tabletkalar, kapsulalarni olishda barcha texnologik jarayonlarning validatsiyasi. Granulyatsiya validatsiyasi. Tabletkalar va kapsulalarni sifatini ta'minlashda farmakopeyaviy usullar.

1.1 : Qattiq dori shakllarni validatsiya ishlarini xujjatlashtirishning umumiy tamoillari



Validatsiyaning asosiy tarkibiy qismi sinchiklab ishlab chiqilgan va talab darajasida rasmiylashtirilgan xujjatlarning to'la majmuasidir.

Asosiy hujjatlar:

Umumiy validatsion reja;

- Validatsiya tadbirini belgilovchi ish bayoni;
 - Validatsiyaning o'tkazilishi yuzasidan xisobot;
 - Hisobotga ilova qilinadigan turli xujjatlar (qo'llaniladigan soni, dastlabki o'lchov ma'lumotlari, ularning izohlari kalibrlash bo'yicha xisobotlar uskunalarining joylashish diagrammasi va ishlash bosqichlarining chizmasi, analitik va o'lchov jarayonlarining to'la bayonnomalari, atrof muhit nazoratining bayonnomalari;
 - Korxonada validatsiya o'tkazishning umumiy tartibini belgilab beruvchi soni (yo'riqnomalari)
- Barcha xujjatlar (bayonnoma va xujjatlar, sifatni ta'minlash bo'limi tomonidan tekshirilib, kelishiladi⁸.

2.Validatsiya rejasi

Validatsiya bo'yicha ishlar korxonaning turli bo'limlari, pudratchi korxonalar, konsultantlar bilan kelishib o'tkazilganligi sababli, uni rejalashtirish muhim umum tashkiliy xujjat bo'lib korxona rahbari tomonidan tasdiqlanadi.

VR – ishlab chiqarishning barcha sohalariga tegishli bo'lib, unda uskunalar, muxandislik tizimi, usullar va jarayonlar validatsiyalanishi ko'zda tutilgan. Shuningdek validatsion ish xajmi,

⁸WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.

validatsion xujjatlar shakli (IQ, DQ, PQ, usullar va jarayonlar validatsiyasi), ishni amalga oshirish bosqichlari va ular orasidagi vaqtinchalik muddatlar oralig'i, validatsion barcha turlari va qayta validatsiyalash belgilab beriladi.

To'g'ri tuzilgan validatsiya rejasi:

- korxona rahbariyatiga validatsion dasturni, sarflanadigan pul mablag'larni va vaqtni, ijrochilar tarkibi jalb etiladigan korxonalar va ekspertlarni bilish;
- validatsiya o'tkazish guruhi a'zolariga o'z vazifa va majburiyatlarini bilish;
- GMP inspektorlariga korxonaning validatsiyaga qanday yondoshishi, validatsiya bo'yicha bajariladigan barcha ishlarning tuzilishi va tashkillashtirilganligini bilish imkonini beradi.

Validatsiyani rejalashtirishda quyidagi xujjatlardan foydalaniladi

- Belgilangan tartibda ishlab chiqilgan loixalash xujjatlari;
- qurilish – montaj va uskunalarni ishga tushirish ishlarining tugallanganligini tasdiqlovchi topshirish – qabul qilish xujjatlari.
- reglamentlar, farmakopeya maqolalari, standart operatsion jarayonlar, ishlab chiqarish yo'riqnomalari, muvofiqlashtiruvchi sertifikatlar va spetsifikatsiyalar (uskunalar, xom ash'yo materiallar, konstruktsiyalar, o'lchov vositalari va boshqalar uchun)

Odatda VR 7-8 asosiy bo'lim va ilovalardan iborat bo'ladi.

5. Umumlashtiruvchi qism (kirish); validatsion ishlar bayoni, validatsiya o'tkazish tartibi, grafik va jadvallarga ishora qilingan holda (Pic/S yo'riqnomasi 4.5.2.1. punkti)
6. Maqsad: korxonada validatsiyalashga yondoshishni tushini imkonini beradi
7. Ishni tashkillash tartibi: tashkilot tuzilma (ma'muriyat elementlar) tadbirlar va x.z.
8. Qo'llanilish sohasi va qo'shimcha ishlar mohiyati (rejadani tashqari)

- validatsiya qilinuvchi ob'ektlar ro'yxati;
- bajarilishi lozim bo'lgan ishlar jadvali
- Baholanuvchi haltis parametrlar ro'yxati;

5. Maqbullik mezonlari: butun holda shakllantirilib, ayrim o'lchamlar bayonnomalarda ko'rsatiladi

6. Tayyorgarlik dasturlari: o'rgatish kalibrlash va o'zgarishlarni nazorat qilish

7. Tashkiliy tuzilma

- ma'suliyat elementlari;
- validatsiya bo'yicha guruh tarkibi;
- 8. Validatsiya ishlarini o'tkazish grafigi

- inson resurslari;
- materiallar;
- dastlabki ishlar;
- xujjatlarni tayyorlash;
- xujjatlarni boshqarish;
- uskunalarni testlash;
- xizmat ko'rsatish ishlari;
- vaqtinchalik harajatlar;

Validatsiya o'tkazish uslubini ishlab chiqarish spetsifikatsiyasiga qarab (ishlab chiqarilayotgan dori turi, texnologik chizma va x.z.) har bir korxonaning o'zi belgilaydi.

3. Validatsion bayonnoma

Validatsion jarayonning har bir mustaqil bosqichi ikir-chikirlariga ko'zda tutilgan, yozma holdagi, avvaldan ishlab chiqilgan validatsion bayonnomaga ko'ra o'tkazilishi kerak.

“Validatsion bayonnoma” tushunchasi “standart operatsion jarayon” yoki “ishlab chiqarish yo'riqnomasi” tushunchalaridan farq qiladi.

Validatsion bayonnoma		Validatsion bayonnoma	Soni
	Maqsadi	Tadqiqot ishlari rejasi atroflicha tasvirlanadi	Belgilangan operatsiyalar atroflicha tasvirlanadi
	Mazmuni	Tanlangan reja ilmiy asoslanadi va qo'shimcha ma'lumotlar bilan boyitiladi	Ketma-ket, tartib bilan bajarilgan operatsiyalar

alarning analogik barqarorlikni o'rganish dasturi, klinik tadqiqotlar bayonnomasi va b.

Validatsion bayonnoma – izlanish maqsadida bajaradigan tadqiqotdan, hatti-xarakatlar qat'iy belgilab berilgan va olingan natijalarni baholash mezonlari avvaldan tanlangan ilmiy asoslangan tadqiqotlar dasturidir.

Validatsion bayonnomalari nomi, vaqti, identifikatsiya yoki tartib soni ko'rsatilib, tegishli shaxs tomonidan tasdiqlanadi.

Validatsion rejasining shakli va mazmuni bo'yicha tavsiyalar.

№	Asosiy bo'limlar	Asosiy bo'limlar	Tushuntirish
1.	Validatsiyaning maqsadi va vazifalari (korxonaning validatsiya o'tkazish bo'yicha siyosati)	Kirim	Kirish qismida tashkilotning validatsiyani tashkil etish bo'yicha siyosati, VR ko'rsatilgan tadbirlar, o'tkazish vaqti, joyi va grafigi tasvirlanadi
2.	Validatsiya o'tkazganligi uchun ma'suliyatni taqsimlash (kvalifikatsiya, validatsion bayonnomalarni yozish va tasdiqlash)	Barcha validatsion ishlarining tashkiliy qurilmasi	VB uchun personal ma'suliyati ko'rsatiladi. Ayrim validatsion loyixalarining bayonnomasi, validatsion tekshiruvlar, hisobotlarni tayyorlash va xujjatlarni nazorat qilish.
3.	Atamalar va aniqlashtirishlar		
4.	Meyoriy ishoralar		
5.	Tashkiliy tizim (tsenariy) validatsiya 5.1. Validatsiyaning turi, bosqichlari va tarkibi (kvalifikatsiya) 5.2. Validatsiya ishlarini amalga oshirish vaqti va joyi. Jalb		

	etilgan tashqi tashkilotlar yoki ekspertlar 5.3. Validatsion bayonnomalar, hisobotlar, solishtiriluvchi jadvallar shakli 5.4. O'lchov vositalarining kalibrlash, tekshirish 5.5. Ishlab chiqarish sharoitini kvalifikatsiyalash va validatsiya jarayonida bajariladigan ishlar ro'yxati (texnologik va laboratoriya uskunalarini muxandislik tizimini "toza" binolar va boshqalar). Bunda ba'zi ob'ektlarni validatsiya jarayonidan mustasnoligi isbotlab beriladi 5.6. Personalga bo'lgan talab (validatsiya o'tkazishda kvalifikatsiya ham qo'shgan holda) 5.7. Validatsiya rejasiga davriy tuzatishlar sharoiti		
6.	Korxona, ishlab chiqarishni tasvirlanishi (bo'lim, jarayon, uskunalar, muxandislik tizimi, mahsulotlar va boshqalar (shuningdek boshqa xujjatlarga ham ishora beriladi))	Korxonani sharoitini va mahsulotni tasvirlash	Tasvirlash boshqa xujjatlarga ishora berish orqali amalga oshirilib, validatsiya jarayonidan ba'zi punktlarni chiqarib yuborish yoki kiritish asoslanadi.
		Ayrim qaltis jarayonlarni tasvirlash	Bu bo'limda ayrim jarayonlar tavsiflanib, ishlab chiqarish unumdorligi uchun qaltis vaziyatga e'tibor qaratiladi
7.	Tekshirish uslublarining ro'yxati. Natijalarni baholash mezonlari, qaltis holatlar va o'lchamlar	Validatsiya qilinuvchi mahsulotlar, tizimlar ro'yxati	Validatsiya rejasida ko'rsatilgan barcha faoliyat turlari umumlashtirilib, jadvalda qo'yidagilar ko'rsatiladi: -barcha validatsiya ob'ektlari uchun bajarilishi lozim bo'lgan ishlar xajmi (IQ, DQ, PQ). Shuningdek validatsiya maqomini aniqlashda ishlatiladigan analitik usullar, jarayonlar va tizimlar

			validatsiyasi -validatsiya turi (istiqbolli, retrospektiv yoki qo'shimcha) -qayta validatsiyalash ishlari -amaldagi va istiqbolli rejalar
		Qabul qilish mumkin bo'lgan asosiy mezonlar	Validatsiya ob'ektlari uchun asosiy mezonlarning umumiy tomonlari ko'rsatiladi
		Xujjatlashtirish shakli	Bu bo'limda bayonnomalar va hisobotlar shakli ko'rsatiladi yoki tegishli xujjatlarga ishora beriladi.
		SOJ talablari	Bu bo'limda tegishli SOJlar ro'yxati beriladi
8.	Ishlarni bajarish jadvali validatsiya ob'ekti turini, bosqichlarini, validatsiya qiluvchilarni, validatsiya o'tkazish muddati va joyini, SOJlarni, bayonnomalarning tasdiqlanish tartibini va narhi ko'rsatiladi	Rejalashtirish va jadval	Validatsiya rejasida ish uchun personal soni (personalni o'qitish ham qo'shiladi), uskunalar va validatsiya ishlari tugagunichaqadar boshqa maxsus talablar hamda loyixaning aniqlashtirilgan vaqtinchalik grafigi ko'rsatiladi. Validatsiya rejasi muntazam aktallashtirilib (qayta ko'rilib) boriladi
9.	Tegishli ilovalar (chizmalar, jadvallar va boshqalar)	O'zgarishlar ustidan nazorat	Bu bo'limda materiallardagi (ishlab chiqarish xonalaridagi, uskunalaridagi yoki jarayondagi) haltis o'zgarishlarni korxona tomonidan nazorat qilish siyosati

Validatsion bayonnoma bo'limlarining ro'yxati

Validatsion bayonnomaning mazmuni	Halqaro talablar
1. Validatsiya ob'ekti (kvalifikatsiya va uni identifikatsiyalash, bajarish vaqti va joyi)	Ishning maqsadi va xajmi. Jarayon, uskunalar tizimlar va tizim bo'laklaridan iborat tekshirish ob'ektini to'laqonli ish tavsifi bilan aniq ifodalash
	Yangi uskunalar va ularning montaji (o'rnatilishi) ga qo'yilgan talablar
	Amalda ishlatilayotgan uskunalarga qo'yilgan yangi talablar
2. Validatsiya (kvalifikatsiya)ning turi, bo'lim va bosqichlari	
3. Validatorlarni identifikatsiyalash	

(I.M.F.lavozimi, imzosi, sana) ekspertlar yoki jalb etilgan tashkilotlar xaqida ma'lumot	
4. Bayonnomani tayyorlash, kelishish tasdiqlash va saqlash bo'yicha vazifalarni taqsimlash	Tekshirish uchun ma'sul shaxslar ko'rsatiladi. Tekshirishning turli bosqichlarida ma'sul bo'lgan personal ko'rsatiladi. Validatsion protokolda keltirilgan tekshiruvlarning berilgan baxoga mosligi tasdiqlanadi.
5. Atamalar va belgilar	
6. Validatsiya (kvalifikatsiya) ning ob'ektga nisbatan qo'llaniladigan usullari va tadbirlari	Tekshiruv doirasida amalga oshiriladigan xatti xarakatlar bosqichlar bo'yicha aniq ko'rsatiladi (nazorat uskunalari yoki qo'llanilgan materiallar aniq ko'rsatiladi.)
7. O'lchamlar sharoiti mezonini baholash	
8. Meyoriy xujjatlar (Davlat tarmoq standarti, tarmoq standarti, reglament, uslubiy qo'llanma va boshqalar)	Tegishli SOJ ro'yxati
9. Kalibrlash xaqida ma'lumot (kvalifikatsiya va validatsiyada foydalanilgan o'lchov vositalarini tekshirish)	Nazorat uskunalari kalibrlashga qo'yilgan talab
10. Kalibrlash xaqida ma'lumot, uskunalarga o'rnatilgan o'lchov asboblari, xisoblagichlar, datchiklar, muxandislik tizimi va binolarga o'rnatilgan asboblarning haqida ma'lumot	Validatsiya xaqidagi hisobotning shakli va mazmuniga qo'yilgan talablar
11. Testlarni tekshirish va baholash natijalari (tekshiruvlar, o'lchovlar, olingan namuna va boshqalar)	Ob'ektga qo'yilgan mezonlar ko'rsatiladi. Bu mezonlarning yaroqliligi, olingan qiymatlarning ishonarliligi ijobiy va salbiy natijalar bo'lanadi.
12. Chetlanish va o'zgarishlarni aniqlash va ularni bartaraf etish chorasini ko'rsatish	
13. Sharh va tavsiyalar (shuningdek qayta rejali validatsiyalar kvalifikatsiya o'tkazish muddati ham ko'rsatiladi)	
14. Validatsiya (kvalifikatsiya) natijalari bo'yicha xulosalar	
Izox; Validatsiya bayonnomasini har bir betida qisqacha ma'lumot beriladi (korxonaning nomi, bayonnomaning nomi, beti)	

Validatsiya yuzasidan hisobotlar 42-510-98 tarmoq standartida validatsiya o'tkazish yuzasidan xisobotning mazmuni belgilab berilgan;

-maqсад;

-boshlang'ich ma'lumotlar;

-o'lchov vositalarini kalibrlash xaqida ma'lumotlar;

- montajning muvofiqligini, uskunaning ishlash qobiliyatini, texnologik jarayon sharoiti va o'lchamlarini, spetsifikatsiya va meyoriy hujjatlarni tekshirish natijalari
 - olingan natijalar tahlili, taklif va xulosalar.
 - qayta tekshirish o'tkazish bo'yicha talablar
- Identifikatsiya maqsadlari uchun validatsiya xisobotining nomi, sanasi va identifikatsiya soni ko'rsatiladi. Unda xisobotning nusxasi validatsiya bayonnomasiga ishora ko'rsatiladi. Xisobotga quyidagilarni qo'shish tavsiya etiladi.
- bajarilgan tadbirning asosiy tomonlari;
 - nazorat tadbirlari xujjat nusxasi yoki ularga maxsus ishora ()
 - o'lchov vositalari va uskunalarini kalibrlashning tafsilotlari;
 - rasmiy baho (solishtirish natijasida) tegishli mezonlar asosida;
 - xulosalar va imzolar;

Mavzu bo'yicha savollar.

1. Dorivor o'simlik xom ashyosidan olinadigan substansiya qanday o'zgarishlarga uchraydi ?
2. A aralashma: etil – metil – 2,6 – dimetil – 4 (3 nitrofenol) – 1,4 – piridin – 3,5 – dikarboksilat qanay aralashmaga kiradi ?
3. Agar kuzatishlar natijasida olingan qiymatlar jufti ($X_i; Y_i$) ko'p bo'lsa, u holda X va Y miqdorlar orasidagi bog'lanishning regressiya tenglamasi qaysi jadval bilan topiladi ?

Adabiyotlar

1. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.
 2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
 3. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.
 4. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use. Renewal.- Geneva. 2010.- 25 P.
- Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беяев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.

2- mavzu. Yumshoq dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi

Reja:

1. Yumshoq dori shakllarini validatsiya ishlarini xujjatlashtirishning umumiy tamoillari.
2. Validatsiya rejasi
3. `Validatsion bayonnoma

Tayanch iboralar: Tabletkalar, kapsulalarni olishda barcha texnologik jarayonlarning validatsiyasi. Granulyatsiya validatsiyasi. Tabletkalar va kapsulalarni sifatini ta'minlashda farmakopeyaviy usullar.

1.2 : Yumshoq dori shakllarni validatsiya ishlarini xujjatlashtirishning umumiy tamoillari

Validatsiyaning asosiy tarkibiy qismi sinchiklab ishlab chiqilgan va talab darajasida rasmiylashtirilgan xujjatlarning to'la majmuasidir.

Asosiy hujjatlar:

Umumiy validatsion reja;

- Validatsiya tadbirini belgilovchi ish bayoni;
 - Validatsiyaning o'tkazilishi yuzasidan xisobot;
 - Hisobotga ilova qilinadigan turli xujjatlar (qo'llaniladigan soni, dastlabki o'lchov ma'lumotlari, ularning izohlari kalibrlash bo'yicha xisobotlar uskunalarining joylashish diagrammasi va ishlash bosqichlarining chizmasi, analitik va o'lchov jarayonlarining to'la bayonnomalari, atrof muhit nazoratining bayonnomalari;
 - Korxonada validatsiya o'tkazishning umumiy tartibini belgilab beruvchi soni (yo'riqnomalari)
- Barcha xujjatlar (bayonnoma va xujjatlar, sifatni ta'minlash bo'limi tomonidan tekshirilib, kelishiladi⁹.

2.Validatsiya rejasi

Validatsiya bo'yicha ishlar korxonaning turli bo'limlari, pudratchi korxonalar, konsultantlar bilan kelishib o'tkazilganligi sababli, uni rejalashtirish muhim umum tashkiliy xujjat bo'lib korxona rahbari tomonidan tasdiqlanadi.

VR – ishlab chiqarishning barcha sohalariga tegishli bo'lib, unda uskunalar, muxandislik tizimi, usullar va jarayonlar validatsiyalanishi ko'zda tutilgan. Shuningdek validatsion ish xajmi, validatsion xujjatlar shakli (IQ, DQ, PQ, usullar va jarayonlar validatsiyasi), ishni amalga oshirish bosqichlari va ular orasidagi vaqtinchalik muddatlar oralig'i, validatsiyaning barcha turlari va qayta validatsiyalash belgilab beriladi.

To'g'ri tuzilgan validatsiya rejasi:

- korxona rahbariyatiga validatsion dasturni, sarflanadigan pul mablag'larni va vaqtni, ijrochilar tarkibi jalb etiladigan korxonalar va ekspertlarni bilish;
- validatsiya o'tkazish guruhi a'zolariga o'z vazifa va majburiyatlarini bilish;
- GMP inspektorlariga korxonaning validatsiyaga qanday yondoshishi, validatsiya bo'yicha bajariladigan barcha ishlarining tuzilishi va tashkillashtirilganligini bilish imkonini beradi.

Validatsiyaning rejalashtirishda quyidagi xujjatlardan foydalaniladi

- Belgilangan tartibda ishlab chiqilgan loixalash xujjatlari;
- qurilish – montaj va uskunalarini ishga tushirish ishlarining tugallanganligini tasdiqlovchi topshirish – qabul qilish xujjatlari.
- reglamentlar, farmakopeya maqolalari, standart operatsion jarayonlar, ishlab chiqarish yo'riqnomalari, muvofiqlashtiruvchi sertifikatlar va spetsifikatsiyalar (uskunalar, xom ash'yo materiallar, konstruktsiyalar, o'lchov vositalari va boshqalar uchun)

Odatda VR 7-8 asosiy bo'lim va ilovalardan iborat bo'ladi.

⁹WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.

9. Umumlashtiruvchi qism (kirish); validatsion ishlar bayoni, validatsiya o'tkazish tartibi, grafik va jadvallarga ishora qilingan holda (Pic/S yo'riqnomasi 4.5.2.1. punkti)
 10. Maqsad: korxonada validatsiyalashga yondoshishni tushini imkonini beradi
 11. Ishni tashkillash tartibi: tashkilot tuzilma (ma'muriyat elementlar) tadbirlar va x.z.
 12. Qo'llanilish sohasi va qo'shimcha ishlar mohiyati (rejadan tashqari)
 - validatsiya qilinuvchi ob'ektlar ro'yxati;
 - bajarilishi lozim bo'lgan ishlar jadvali
 - Baholanuvchi haltis parametrlar ro'yxati;
 5. Maqbullik mezonlari: butun holda shakillantirilib, ayrim o'lchamlar bayonnomalarda ko'rsatiladi
 6. Tayyorgarlik dasturlari: o'rgatish kalibrlash va o'zgarishlarni nazorat qilish
 7. Tashkiliy tuzilma
 - ma'suliyat elementlari;
 - validatsiya bo'yicha guruh tarkibi;
 8. Validatsiya ishlarini o'tkazish grafigi
 - inson resurslari;
 - materiallar;
 - dastlabki ishlar;
 - xujjatlarni tayyorlash;
 - xujjatlarni boshqarish;
 - uskunalarni testlash;
 - xizmat ko'rsatish ishlari;
 - vaqtinchalik harajatlar;
- Validatsiya o'tkazish uslubini ishlab chiqarish spetsifikatsiyasiga qarab (ishlab chiqarilayotgan dori turi, texnologik chizma va x.z.) har bir korxonaning o'zi belgilaydi.

3.Validatsion bayonnoma

Validatsion jarayonning har bir mustaqil bosqichi iker-chikirlariga ko'zda tutilgan, yozma holdagi, avvaldan ishlab chiqilgan validatsion bayonnomaga ko'ra o'tkazilishi kerak.

“Validatsion bayonnoma” tushunchasi “standart operatsion jarayon” yoki “ishlab chiqarish yo'riqnomasi” tushunchalaridan farq qiladi.

Validatsion bayonnoma	Validatsion bayonnoma		Soni
	Maqsadi	Tadqiqot ishlari rejasi atroflicha tasvirlanadi	Belgilangan operatsiyalar atroflicha tasvirlanadi
	Mazmuni	Tanlangan reja ilmiy asoslanadi va qo'shimcha ma'lumotlar bilan boyitiladi	Ketma-ket, tartib bilan bajarilgan operatsiyalar

alarning analogik barqarorlikni o'rganish dasturi, klinik tadqiqotlar bayonnomasi va b.

Validatsion bayonnoma – izlanish maqsadida bajaradigan tadqiqotdan, hatti-xarakatlar qat'iy belgilab berilgan va olingan natijalarni baholash mezonlari avvaldan tanlangan ilmiy asoslangan tadqiqotlar dasturidir.

Validatsion bayonnomalar nomi, vaqti, identifikatsiya yoki tartib soni ko'rsatilib, tegishli shaxs tomonidan tasdiqlanadi.

Validatsion rejasining shakli va mazmuni bo'yicha tavsiyalar.

№	Asosiy bo'limlar	Asosiy bo'limlar	Tushuntirish
10.	Validatsiyaning maqsadi va vazifalari (korxonaning validatsiya o'tkazish bo'yicha siyosati)	Kirim	Kirish qismida tashkilotning validatsiyani tashkil etish bo'yicha siyosati, VR ko'rsatilgan tadbirlar, o'tkazish vaqti, joyi va grafigi tasvirlanadi
11.	Validatsiya o'tkazganligi uchun ma'suliyatni taqsimlash (kvalifikatsiya, validatsion bayonnomalarni yozish va tasdiqlash)	Barcha validatsion ishlarining tashkiliy qurilmasi	VB uchun personal ma'suliyati ko'rsatiladi. Ayrim validatsion loyixalarining bayonnomasi, validatsion tekshiruvlar, hisobotlarni tayyorlash va xujjatlarni nazorat qilish.
12.	Atamalar va aniqlashtirishlar		
13.	Meyoriy ishoralar		
14.	Tashkiliy tizim (stsenariy) validatsiya 14.1. Validatsiyaning turi, bosqichlari va tarkibi (kvalifikatsiya) 14.2. Validatsiya ishlarini amalga oshirish vaqti va joyi. Jalb etilgan tashqi tashkilotlar yoki ekspertlar 14.3. Validatsion bayonnomalar, hisobotlar, solishtiriluvchi jadvallar shakli 14.4. O'lchov vositalarining kalibrlash, tekshirish 14.5. Ishlab chiqarish sharoitini kvalifikatsiyalash va validatsiya jarayonida bajariladigan ishlar ro'yxati (texnologik va laboratoriya uskunalarini muxandislik tizimini "toza" binolar va boshqalar). Bunda ba'zi ob'ektlarni validatsiya jarayonidan mustasnoligi isbotlab beriladi 14.6. Personalga bo'lgan talab		

	(validatsiya o'tkazishda kvalifikatsiya ham qo'shgan holda) 14.7. Validatsiya rejasiga davriy tuzatishlar sharoiti		
15.	Korxona, ishlab chiqarishni tasvirlanishi (bo'lim, jarayon, uskunalar, muxandislik tizimi, mahsulotlar va boshqalar (shuningdek boshqa xujjatlarga ham ishora beriladi))	Korxonani sharoitini va mahsulotni tasvirlash	Tasvirlash boshqa xujjatlarga ishora berish orqali amalga oshirilib, validatsiya jarayonidan ba'zi punktlarni chiqarib yuborish yoki kiritish asoslanadi.
		Ayrim qaltis jarayonlarni tasvirlash	Bu bo'limda ayrim jarayonlar tavsiflanib, ishlab chiqarish unumdorligi uchun qaltis vaziyatga e'tibor qaratiladi
16.	Tekshirish uslublarining ro'yxati. Natijalarni baholash mezonlari, qaltis holatlar va o'lchamlar	Validatsiya qilinuvchi mahsulotlar, tizimlar ro'yxati	Validatsiya rejasida ko'rsatilgan barcha faoliyat turlari umumlashtirilib, jadvalda qo'yidagilar ko'rsatiladi: -barcha validatsiya ob'ektlari uchun bajarilishi lozim bo'lgan ishlar xajmi (IQ, DQ, PQ). Shuningdek validatsiya maqomini aniqlashda ishlatiladigan analitik usullar, jarayonlar va tizimlar validatsiyasi -validatsiya turi (istiqbolli, retrospektiv yoki qo'shimcha) -qayta validatsiyalash ishlari -amaldagi va istiqbolli rejalar
		Qabul qilish mumkin bo'lgan asosiy mezonlar	Validatsiya ob'ektlari uchun asosiy mezonlarning umumiy tomonlari ko'rsatiladi
		Xujjatlashtirish shakli	Bu bo'limda bayonnomalar va hisobotlar shakli ko'rsatiladi yoki tegishli xujjatlarga ishora beriladi.
		SOJ talablari	Bu bo'limda tegishli SOJlar ro'yxati beriladi
17.	Ishlarni bajarish jadvali validatsiya ob'ekti turini, bosqichlarini, validatsiya qiluvchilarni, validatsiya o'tkazish muddati va joyini, SOJlarni, bayonnomalarning	Rejalashtirish va jadval	Validatsiya rejasida ish uchun personal soni (personalni o'qitish ham qo'shiladi), uskunalar va validatsiya ishlari tugaguncha qadar boshqa

	tasdiqlanish tartibini va narhi ko'rsatiladi		maxsus talablar hamda loyixaning aniqlashtirilgan vaqtinchalik grafigi ko'rsatiladi. Validatsiya rejasi muntazam aktuallashtirilib (qayta ko'rilib) boriladi
18.	Tegishli ilovalar (chizmalar, jadvallar va boshqalar)	O'zgarishlar ustidan nazorat	Bu bo'limda materiallardagi (ishlab chiqarish xonalaridagi, uskunalardagi yoki jarayondagi) haltis o'zgarishlarni korxona tomonidan nazorat qilish siyosati

Validatsion bayonnoma bo'limlarining ro'yxati

Validatsion bayonnomani mazmuni	Halqaro talablar
15. Validatsiya ob'ekti (kvalifikatsiya va uni identifikatsiyalash, bajarish vaqti va joyi)	Ishning maqsadi va xajmi. Jarayon, uskunalar tizimlar va tizim bo'laklaridan iborat tekshirish ob'ektini to'laqonli ish tavsifi bilan aniq ifodalash
	Yangi uskunalar va ularning montaji (o'rnatilishi) ga qo'yilgan talablar
	Amalda ishlatilayotgan uskunalarga qo'yilgan yangi talablar
16. Validatsiya (kvalifikatsiya)ning turi, bo'lim va bosqichlari	
17. Validatorlarni identifikatsiyalash (I.M.F.lavozimi, imzosi, sana) ekspertlar yoki jalb etilgan tashkilotlar xaqida ma'lumot	
18. Bayonnomani tayyorlash, kelishish tasdiqlash va saqlash bo'yicha vazifalarni taqsimlash	Tekshirish uchun ma'sul shaxslar ko'rsatiladi. Tekshirishning turli bosqichlarida ma'sul bo'lgan personal ko'rsatiladi. Validatsion protokolda keltirilgan tekshiruvlarning berilgan baxoga mosligi tasdiqlanadi.
19. Atamalar va belgilar	
20. Validatsiya (kvalifikatsiya) ning ob'ektga nisbatan qo'llaniladigan usullari va tadbirlari	Tekshiruv doirasida amalga oshiriladigan xatti xarakatlar bosqichlar bo'yicha aniq ko'rsatiladi (nazorat uskunalari yoki qo'llanilgan materiallar aniq ko'rsatiladi.)
21. O'lchamlar sharoiti mezonini baholash	
22. Meyoriy xujjatlar (Davlat tarmoq standarti, tarmoq standarti, reglament, uslubiy qo'llanma va boshqalar)	Tegishli SOJ ro'yxati
23. Kalibrlash xaqida ma'lumot (kvalifikatsiya va validatsiyada)	Nazorat uskunalari kalibrlashga qo'yilgan talab

foydalanilgan o'lchov vositalarini tekshirish)	
24. Kalibrlash xaqida ma'lumot, uskunalarga o'rnatilgan o'lchov asboblari, xisoblagichlar, datchiklar, muxandislik tizimi va binolarga o'rnatilgan asboblarning haqida ma'lumot	Validatsiya xaqidagi hisobotning shakli va mazmuniga qo'yilgan talablar
25. Testlarni tekshirish va baholash natijalari (tekshiruvlar, o'lchovlar, olingan namuna va boshqalar)	Ob'ektga qo'yilgan mezonlar qo'rsatiladi. Bu mezonlarning yaroqliligi, olingan qiymatlarning ishonarliligi ijobiy va salbiy natijalar bo'lanadi.
26. Chetlanish va o'zgarishlarni aniqlash va ularni bartaraf etish chorasini ko'rsatish	
27. Sharh va tavsiyalar (shuningdek qayta rejali validatsiyalar kvalifikatsiya o'tkazish muddati ham ko'rsatiladi)	
28. Validatsiya (kvalifikatsiya) natijalari bo'yicha xulosalar	
Izox; Validatsiya bayonnomasini xar bir betida qisqacha ma'lumot beriladi (korxonaning nomi, bayonnomaning nomi, beti)	

Validatsiya yuzasidan hisobotlar 42-510-98 tarmoq standartida validatsiya o'tkazish yuzasidan xisobotning mazmuni belgilab berilgan;

-maqсад;

-boshlang'ich ma'lumotlar;

-o'lchov vositalarini kalibrlash xaqida ma'lumotlar;

-montajning muvofiqligini, uskunaning ishlash qobiliyatini, texnologik jarayon sharoiti va o'lchamlarini, spetsifikatsiya va meyoriy hujjatlarni tekshirish natijalari

-olingan natijalar tahlili, taklif va xulosalar.

- qayta tekshirish o'tkazish bo'yicha talablar

Identifikatsiya maqsadlari uchun validatsiya xisobotining nomi, sanasi va identifikatsiya soni ko'rsatiladi. Unda xisobotning nusxasi validatsiya bayonnomasiga ishora ko'rsatiladi. Xisobotga quyidagilarni qo'shish tavsiya etiladi.

-bajarilgan tadbirning asosiy tomonlari;

-nazorat tadbirlari xujjat nusxasi yoki ularga maxsus ishora ()

-o'lchov vositalari va uskunalarini kalibrlashning tafsilotlari;

-rasmii baho (solishtirish natijasida) tegishli mezonlar asosida;

-xulosalar va imzolar;

Mavzu bo'yicha savollar.

1. Dorivor o'simlik xom ashyosidan olinadigan substantsiya qanday o'zgarishlarga uchraydi ?
2. A aralashma: etil – metil – 2,6 – dimetil – 4 (3 nitrofenol) – 1,4 – piridin – 3,5 – dikarboksilat qanay aralashmaga kiradi ?
3. Agar kuzatishlar natijasida olingan qiymatlar jufti ($X_i; Y_i$) ko'p bo'lsa, u holda X va Y miqdorlar orasidagi bog'lanishning regressiya tenglamasi qaysi jadval bilan topiladi ?

Adabiyotlar

5. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.
 6. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
 7. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.
 8. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use. Renewal.- Geneva. 2010.- 25 P.
- Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.

3-Suyuq dori dori shakillarini ishlab chiqarish validatsiyasi

Reja

1. Suvni tayyorlash tizimini validatsiyasi.
2. Kritik nuqtalarni belgilash
3. Tegishli spetsifikatsiyalar ishlab chiqish.

Suvning sifatiga qo'yilgan talablar turli davlatlarda turlicha. Quyida Yevropa, AQSh va Rossiya davlatlarida suvning sifatiga qo'yilgan talablar tasnifini ko'rib chiqamiz.

Yevropada dori vositalarini ishlab chiqarishda foydalanadigan suvning sifatiga qo'yilgan talablar Yevropa farmakopeyasida (EP) keltirilgan. Unga ko'ra suv quyidagi turlarga bo'linadi:

tozalangan suv;

yuqori darajada tozalangan suv;

in'eksiya uchun suv.

Boshqa turdagi suvlardan ham foydalanish mumkin

Suvning sifat ko'rsatkichlari va ularning me'yorlari

	Ko'rsatkich	O'lc hov birligi	Balk formadagi tozalangan suv	Yuqori darajada tozalangan suv	Balk formadagi in'eksiya uchun suv
	Mikroblif ifloslanish	KO E*	1 ml da 100	100 ml da 10	100 ml da 10
	Umumiy organik uglerod (UOU-TOS)	mg/l (ppb*)	0,5 (500)	0,5 (500)	0,5 (500)
	O'tkazuvcha nlik	mkC m/sm 20 ⁰ S da	4,3	1,1	1,1

	Nitratlar	** ppm	0,2	0,2	0,2
	Aluminiy	** ppb	10	10	10
	Og'ir metallar	** ppm	0,1	-	-
	Bakterial endotoksinlar	YeD /ml (IU/ml)	***	<0,25	<0,25

In'eksiya uchun suv (*Water for Injections - WFI*) – parenteral dori vositalarini tayyorlash uchun mo'ljallangan suv (substansiyalarni eritish yoki suyultirish uchun mo'ljallangan balk - formadagi in'eksiya uchun suv), yoki parenteral qo'llash uchun mo'ljallangan dori vositalari uchun (sterillangan in'eksiya uchun suv).

Balk - formadagi in'eksiya uchun suv (*Water for Injections in bulk - WFI*)- inson uchun mo'ljallangan suvga qo'yilgan talablarga javob beruvchi suvdan (ichiladigan suv) olinadigan yoki tozalangan suvdan olingan suv. Olinish usuli – distillyatsiya.

Sterillangan in'eksiya uchun suv –(*Sterilized Water for Injections*) – konteynerlarga joylashtirilgan, tiqinlab berkitilgan va issiq sterilizatsiyadan o'tganbalk - formadagi in'eksiya uchun suv. Sterillangan in'eksiya uchun suvning nazorati uchun shuningdek nominal xajmi 10 ml bo'lgan konteynerlarning kislotaliligi va ishqoriyligi

- Amerika Qo'shma Shtatlarida suvning quyidagi ko'rinishlari qayd etilgan:
- In'eksiya uchun suv (*Water for injection - WFI*), USP;
- Bakteriostatik in'eksiya uchun suv (*Bacteriostatic water for injection*);
- Sterillangan ingalyatsiya uchun suv –(*Sterile water for inhalation*) ;
- Sterillangan in'eksiya uchun suv –(*Sterile water for Injection*);
- Sterillangan irrigatsiya uchun suv –(*Sterile water for irrigation*);
- Tozalangan suv (*Purified water*);
- Sterillangan tozalangan suv (*Sterile purified water*).

AQSh USP -34 bo'yicha suvning sifat ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	Tozalangan suv	In'eksiya uchun suv
Umumiy organik uglerod (UOU-TOS)	500 ppb (643 moddasi bo'yicha)	500 ppb (643 moddasi bo'yicha)
O'tkazuvchanlik	645 moddasi bo'yicha	645 moddasi bo'yicha

Mikroblifloslanish (645 moddasi bo'yicha)	100 KOE/ml	10 KOE/100ml
Bakterial endotoksinlar	-	0,25 TB/ml

Xavfsizlik choralari:

Laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
 Laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
 Kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
 Ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
 Kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas.

Adabiyotlar

1. Людвиг Хубер «Валидация и квалификация в аналитических лабораториях» (Ludwig Huber. "Validation and Qualification in Analytical Laboratories" 1999, Interfarm Press, Inc.)
2. Фармвестник Узбекистана Т, 2006, ч.3
3. Сборник методических рекомендаций по стандартизации ЛС под редакцией Р.У.Хабриева, М., 2006.
4. ГФ РФ XII ч.1 2007г.
5. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности (методические рекомендации), М., 2007 г., ч.1-3,
6. Курс Валидация производства жидких лекарственных форм CO03-XR-A-SK0323 - 25 марта 2005 г. Москва

4- mavzu. Zamonaviy dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi

Validatsiyaning asosiy tarkibiy qismi sinchiklab ishlab chiqilgan va talab darajasida rasmiylashtirilgan hujjatlarning to'la majmuasidir.

Asosiy hujjatlar:

Umumiy validatsion reja;

- Validatsiya tadbirini belgilovchi ish bayoni;
- Validatsiyaning o'tkazilishi yuzasidan xisobot;
- Hisobotga ilova qilinadigan turli hujjatlar (qo'llaniladigan soni, dastlabki o'lchov ma'lumotlari, ularning izohlari kalibrlash bo'yicha xisobotlar uskunalarining joylashish diagrammasi va ishlash

bosqichlarining chizmasi, analitik va o'lchov jarayonlarining to'la bayonnomalari, atrof muhit nazoratining bayonnomalari;

- Korxonada validatsiya o'tkazishning umumiy tartibini belgilab beruvchi soni (yo'riqnomalari)

Barcha xujjatlar (bayonnoma va xujjatlar, sifatni ta'minlash bo'limi tomonidan tekshirilib, kelishiladi¹⁰.

2.Validatsiya rejasi

Validatsiya bo'yicha ishlar korxonaning turli bo'limlari, pudratchi korxonalar, konsultantlar bilan kelishib o'tkazilganligi sababli, uni rejalashtirish muhim umum tashkiliy xujjat bo'lib korxona rahbari tomonidan tasdiqlanadi.

VR – ishlab chiqarishning barcha sohalariga tegishli bo'lib, unda uskunalar, muxandislik tizimi, usullar va jarayonlar validatsiyalanishi ko'zda tutilgan. Shuningdek validatsion ish xajmi, validatsion xujjatlar shakli (IQ, DQ, PQ, usullar va jarayonlar validatsiyasi), ishni amalga oshirish bosqichlari va ular orasidagi vaqtinchalik muddatlar oralig'i, validayaning barcha turlari va qayta validatsiyalash belgilab beriladi.

To'g'ri tuzilgan validatsiya rejasi:

- korxona rahbariyatiga validatsion dasturni, sarflanadigan pul mablag'larni va vaqtni, ijrochilar tarkibi jalb etiladigan korxonalar va ekspertlarni bilish;
- validatsiya o'tkazish guruhi a'zolariga o'z vazifa va majburiyatlarini bilish;
- GMP inspektorlariga korxonaning validatsiyaga qanday yondoshishi, validatsiya bo'yicha bajariladigan barcha ishlarning tuzilishi va tashkillashtirilganligini bilish imkonini beradi.

Validatsiyani rejalashtirishda quyidagi xujjatlardan foydalaniladi

- Belgilangan tartibda ishlab chiqilgan loixalash xujjatlari;
- qurilish – montaj va uskunalarni ishga tushirish ishlarining tugallanganligini tasdiqlovchi topshirish – qabul qilish xujjatlari.
- reglamentlar, farmakopeya maqolalari, standart operatsion jarayonlar, ishlab chiqarish yo'riqnomalari, muvofiqlashtiruvchi sertifikatlar va spetsifikatsiyalar (uskunalar, xom ash'yo materiallar, konstruktsiyalar, o'lchov vositalari va boshqalar uchun)

Odatda VR 7-8 asosiy bo'lim va ilovalardan iborat bo'ladi.

13. Umumlashtiruvchi qism (kirish); validatsion ishlar bayoni, validatsiya o'tkazish tartibi, grafik va jadvallarga ishora qilingan holda (Pic/S yo'riqnomasi 4.5.2.1. punkti)
14. Maqsad: korxonada validatsiyalashga yondoshishni tushini imkonini beradi
15. Ishni tashkillash tartibi: tashkilot tuzilma (ma'muriyat elementlar) tadbirlar va x.z.
16. Qo'llanilishish sohasi va qo'shimcha ishlar mohiyati (rejadan tashqari)

- validatsiya qilinuvchi ob'ektlar ro'yxati;
- bajarilishi lozim bo'lgan ishlar jadvali
- Baholanuvchi haltis parametrlar ro'yxati;

5. Maqbullik mezonlari: butun holda shakillantirilib, ayrim o'lchamlar bayonnomalarda ko'rsatiladi

¹⁰WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.

6. Tayyorgarlik dasturlari: o'rgatish kalibrlash va o'zgarishlarni nazorat qilish

7. Tashkiliy tuzilma

- ma'suliyat elementlari;

- validatsiya bo'yicha guruh tarkibi;

8. Validatsiya ishlarini o'tkazish grafigi

- inson resurslari;

- materiallar;

- dastlabki ishlar;

- xujjatlarni tayyorlash;

- xujjatlarni boshqarish;

- uskunalarni testlash;

- xizmat ko'rsatish ishlari;

- vaqtinchalik harajatlar;

Validatsiya o'tkazish uslubini ishlab chiqarish spetsifikatsiyasiga qarab (ishlab chiqarilayotgan dori turi, texnologik chizma va x.z.) har bir korxonaning o'zi belgilaydi.

3.Validatsion bayonnoma

Validatsion jarayonning har bir mustaqil bosqichi ikir-chikirlariga ko'zda tutilgan, yozma holdagi, avvaldan ishlab chiqilgan validatsion bayonnomaga ko'ra o'tkazilishi kerak.

“Validatsion bayonnoma” tushunchasi “standart operatsion jarayon” yoki “ishlab chiqarish yo'riqnomasi” tushunchalaridan farq qiladi.

5 - mavzu. Sterilizatsiya jarayoni validatsiyasi

Steril mahsulotlarni ishlab chiqarishning toza zonalarida ishlab chiqarish sharoitiga qarab tasniflanadi. Har ishlab chiqarish jarayoni ma'lum darajadagi tozalikni (xom ashyo, materiallar va mahsulotda kontaminatsiya zarrachalari yoki mikroorganizmlarning iloji boricha bo'lmasligi) talab etiladi. Ishlab chiqarishning “jixozlangan”(toza xonalar qurilgan va ishlaydi, asbob – uskunalar bilan to'liq jixozlangan, lekin xodimlar yo'q) va “ishga tushirilgan” («ekspluatiruemo», toza xonalar qurilgan va ishlaydi, asbob –uskunalar bilan to'liq jixozlangan, lekin xodimlar mavjud) xolatlari mavjud¹¹. Ularning ikkisiga ham tozaligi bo'yicha talablar belgilab qo'yilgan.

Toza joylar 4 ta sinfga bo'linadi:

A sinfi – lokal zona, mahsulot sifatiga yuqori darajada havf-xatar mavjud, jumladan to'ldirish, tiqinlar bilan yopish joyi, ampullar i flakonlar ochiq xolatda bo'ladi.

B sinfi – A zonasini o'rab turuvchi zona, aseptik sharoitda tayyorlash va to'ldirish uchun mo'ljallangan.

C va D sinfi – steril mahsulotlarni ishlab chiqarishda eng kam havf-xatar tug'diruvchi jarayonlarni olib borish uchun mo'ljallangan toza zonalar.

Toza bino va toza joylar aerosol zarrachalarning maksimal ruxsat etilgan soniga qarab tasniflanadi.

¹¹WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.

Zona	1 kub. m havodaaerozol zarrachalarning maksimal ruxsat etilgan soni			
	Jixozlangan xolatda		ishga tushirilganxolatda	
	0,5 mkm	5,0 mkm	0,5 mkm	5,0 mkm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	reglamentlanmagan	reglamentlanmagan

Har birtoza bino va toza joylar ishlayotgan vaqtda albatta doimiy monitoring qilib boriladi. Monitoring olib borish uchun namunalarni olish joyi natijalar va havf-xatarni tahlil qilish asosida tanlanadi. Aseptik jarayonlarni olib borishda doimo mikrobiologik monitoring olib boriladi (namunalar havodan sedimentatsion va aspiratsion usullar yordamida, jixozlar yuzasidan esa tampon bilan yuvish va kontakt plastinlar yordamida). Monitoring natijalari seriya uchun dose tuzishda (mahsulotni chiqarishga ruxsatnoma olishda) inobatga olinadi. Havf-xatar tug'diruvchi jarayonlarni bajargandan so'ng albatta yuzalar va xodimlar monitoring qilinadi. Shuningdek, tozalash va dezinfeksiya tizimlari validatsiya qilingandan so'ng qo'shimcha mikrobiologik monitoringdan o'tkaziladi. Ba'zi xollarda ishlab chiqarishda havf-xatarni kamaytiruvchi izolyatsiyalangan texnologiyadan foydalaniladi.

Birlamchi o'ramlar komponentlarini tayyorlash va boshqa maqsadlar uchun belgilangan materiallar D sinfiga to'g'ri keluvchi ishlab chiqarish zonalarida, mahsulotlar bilan to'ldirish esa S sinfiga mansub muxitda olib boriladi.

Kontaminatsiya yuqori bo'lishi mumkin bo'lgan sharoitlarda, ya'ni to'ldirish jarayoni juda sekinlik bilan olib borilsa, yoki idishlarning bo'g'izi katta bo'lsa yoki ularni yopishdan oldin 1 necha daqiqa ochiq xolatda ushlab turish talab etilgan xollarda (havf-xatar yuqori) to'ldirish jarayoni A sinfiga mos joylarda olib boriladi. Surtma, krem, suspenziya va emulsiyalar sterillashdan oldin odatda S sinfiga mos sharoitda tayyorlanadi va qadoqlanadi.

Birlamchi o'ramlar komponentlarini tayyorlash va boshqa maqsadlar uchun belgilangan materiallar bilan olib boriladigan operatsiyalar yuvilgandan so'ng D sinfiga to'g'ri keluvchi ishlab chiqarish zonalarida, mahsulotlar aseptik sharoitlarda tayyorlangan bo'lsa to'ldirish va ishlov berish jarayonlari A sinfiga mansub zonada va V sinfiga mansub muxitda olib boriladi.

Toza zonalarida minimal miqdorda kerak bo'ladigan xodimlarning bo'lishi talab etiladi. Barcha xodimlar (xatto tozalash, texnik xizmat ko'rsatuvchi xodimlar ham) steril dori vositalarini ishlab chiqarish savollari, shaxsiy gigiena va mikrobiologiya asoslari yuzasidan instruktajlardan o'tib turishlari va doimiy malakalarini oshirib borishlari lozim. Kiyinish, yuvinish, ko'cha kiyimlarini ishlab chiqarish zonalarida kiymaslik kabi vazifalar yo'riqnomalar asosida olib boriladi.

Har bir xodim toza yuvilgan va sterillangan kiyimlar, qo'lqoplar va maskalarda (ular har smenada almashtirib turiladi) ishlashi talab etiladi.

Steril dori vositalarini ishlab chiqarish korxonalarida jixozlar, xizmat ko'rsatish xonalari toza va sterillangan, dezinfeksiyalangan bo'lishi, yuvish va dezinfeksiya uchun mo'ljallangan vositalar yo'riqnomalar asosida mikrobiologik tozalikga tekshirilgan va sterillangan bo'lishi kerak.

Suv olish manbasi, suvni tayyorlash uchun mo'ljallangan jixozlar va olingan suv kimyoviy va biologik kontaminantlarga, kerak bo'lganda endotoksinlarga tekshirib borilishi va monitoring qilinishi hamda hujjatlashtirilishi kerak.

Agar mahsulotni (oxirgi o‘ramda) sterillash mumkin bo‘lmasa, u xolda eritmalar yoki suyuqliklar steril filtr (poralarning nominal kattaligi 0,22 mkm) orqali filtrlanadi.

Parenteral mahsulotning birlamchi qadog‘i individual (har biri) (poshtucho) mexanik zarrachalarga (yot aralashmalarga) belgilangan yorug‘lik darajasida va ishchi soha fonida vizual nazoratdan muntazm o‘tkaziladi va rasmiylashtiriladi.

Tayyor mahsulotlar sterillikga validatsiyadan o‘tgan usullar yordamida tekshiriladi.

Sterillik sinovlarini o‘tkazish uchun tanlab olingan namunalar barcha seriya uchun reprezentativ bo‘lishi, va seriyaning eng ko‘p havf-xatar keltirishi mumkin bo‘lgan qismidan olingan namunalarni saqlashi keark, jumladan:

a) aseptik sharoitda to‘ldirilgan mahsulotlar uchun, olingan namunalar seriyani ishlab chiqarishdagi to‘ldirish jarayoni olib borilgan avvaligi va oxiridagi konteynerlarni (birlamchi qadoqlar) o‘z ichiga olgan bo‘lishi kerak;

b) termik sterilizatsiyadan o‘tgan mahsulotlar (oxirgi qadoqda yoki o‘ramda) uchun namunalar yuklashning eng sovuq bo‘limidan olinishi kerak.

2. Parenteral dori vositalari turlari

Parenteral dori vositalariga suvli va suvsiz eritmalar, suspenziya, emulsiya va quruq moddalar (kukunlar, g‘ovak massalar, tabletkalar) kiradi. Quruq moddalarni ishlatishdan oldin steril erituvchida eritiladi. Hajmi 100 ml va undan ortik bo‘lgan parenteral eritmalar infuzion eritmalariga kiradi¹².

Parenteral dori vositalari steril bo‘lishi, tarkibida mexanik aralashmalarni saqlamasligi, pirogenlik va toksikologikligi (zaharlilik) bo‘yicha barcha talablarga javob berishi kerak. In‘eksion dori preparatlari izotonik, izogidrik va izoinik bo‘lishi lozim. In‘eksion eritmalarini tayyorlashda in‘eksiya uchun suv, moylar, etiloleat, shuningdek ular bilan birgalikda etil spirti, glitserin, propilenglikol, benzilbenzoat va boshqa erituvchilar ishlatiladi.

Parenteral dori preparatlarni tayyorlashda konservantlar, antioksidantlar, stabilizatorlar, emulgatorlar va boshqa yordamchi moddalardan foydalaniladi. Masalan, askorbin, xlorid, vinotosh, limon, sirka kislotalari, natriy karbonat, natriy gidrokarbonat, o‘yuvchi ishkorlar, natriy yoki kaliy sulfit, bisulfit yoki metabisulfit, natriy tiosulfat, fenol, butanol, rongalit va boshqalar.

- Yordamchi moddalar qo‘shilayotganda agar xususiy maqolada ko‘rsatilmagan bo‘lsa, krezol, fenol, xlorbutanolning miqdori 0,5% gacha, kaliy yoki natriy metabisulfit, sulfit yoki sulfit anhidridining esa 0,2% gacha bo‘lishi mumkin.
- In‘eksion eritmalar in‘eksiya uchun suv yoki xususiy maqolada ko‘rsatilgan erituvchi bilan solishtirilganda, agar boshqa ko‘rsatmalar bo‘lmasa tiniq bo‘lishi kerak.

3. In‘eksion dori shakllari spesifikatsiyasi

In‘eksion dori shakllari (in‘eksiya uchun eritmalar, suspenziya, emulsiyalar) kuyidagi ko‘rsatkichlar bo‘yicha DF XI ning “In‘eksiya uchun dori shakllari” maqolasi va xususiy maqolalarda keltirilgan talablarga binoan tahlil kilinadi:

- tashqi ko‘rinishi (tavsiflanishi);
- sterillash va quyish shartlari;
- chinligi;
- tiniqligi;
- rangliligi;

¹²Береговых В.В, Пятигорская Н.В, Беляев В.В. и др. Валидация в производстве лекарственных средств. – Москва, 2010.- 285 с

- kislotaligi yoki ishqoriyligi, rN va mexanik aralashmalar;
- zichligi;
- qovushqoqligi;
- yot moddalar;
- osmolyarligi;
- to'ldirilish hajmi (ampula, flakon va b);
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- sterilligi;
- zarrachalar kattaligi (suspensiyalar uchun);
- miqdoriy tahlil;

In'eksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllari quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha tahlil qilinadi:

- tashqi ko'rinishi (tavsiflanishi) chinligi;
- o'rtacha og'irligi va og'irligi bo'yicha bir xilligi;
- tiniqligi;
- rangliligi;
- kislotalik yoki ishqoriyligi, rN va mexanik aralashmalar, yot moddalar;
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- xloridlar, sulfatlar va b.
- kuritgandagi massaning yo'qolishi yoki suv (K.Fisher usulida aniqlanadi);
- idishdagi dori modda og'irligi (ampula, flakon va boshqalar);
- sulfat kuli va og'ir metallar, sterilligi;
- dozalar bir xilligi;
- miqdoriy tahlil;

Parenteral dori preparatlarning rangi DF X1 nashrida keltirilgan «Suyuqliklarning rangini aniqlash» maqolasi bo'yicha ranglilik etalonlari bilan yoki xususiy maqolada keltirilgan ko'rsatmalar bo'yicha aniqlanadi.

In'eksion eritmalarning idishlardagi hajmi nominal hajmdan ko'p bo'lishi kerak (13-jadval).

Idishlardagi in'eksion eritmalarning hajmi

Nominal hajm, ml	To'ldirish hajm, ml		To'ldirishni nazorat qilish uchun olingan idishlar soni, ta
	Qovushqoq bo'lmagan eritmalar	Qovushqoq (vyazkie) eritmalar	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,0	51,50	5
50,0 dan ko'p	nominaldan 2% ga ko'p	nominaldan 3% ga ko'p	

Hajmi 50 ml gacha bo'lgan idishlardagi nominal hajm kalibrlangan shpris yordamida, 50 ml va undan ko'p bo'lganlarida – kalibrlangan silindrlarda $20 \pm 2^{\circ}\text{S}$ haroratda aniqlanadi.

Eritmalar hajmi nominal hajmdan kam bo'lmashligi kerak. Parenteral dori vositalari umumiy yoki xususiy maqolalarda keltirilgan usullarda sterillanadi (sterillash DF XI nashr, 2 qism, 187 b, zaharlilik 182 b va pirogenligi 183 b).

Shuningdek, bunday dori vositalari mexanik aralashmalarga tekshiruvdan o'tishi kerak.

Quruq parenteral dori vositalarining o'rtacha og'irligi tekshiriladi. Bunda 20 ta ochilgan idishlar 0,001g aniqlikda og'irliklari alohida-alohida o'lchanadi, idish ichidagi dori moddasi suv yoki maqolada keltirilgan erituvchi yordamida yuviladi, 100-105⁰S haroratda 1 soat davomida quritiladi. Idishlar va boshqa vositalarining (qopqoq) yana og'irligi o'lchanadi. So'ngra 20 ta idishning o'rtacha og'irligi va har bir idishdagi dori preparatining og'irligi hisoblanadi.

Har bir idishdagi og'irlik o'rtacha og'irlikdan jadvalda keltirilgan chetlanishlarga mos kelishi va bu chetlanishlar $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

Bitta idishdagi modda og'irligining chetlanishi

Idishdagi modda, g	Yo'l qo'yilgan chetlanish, %
0,1 va undan kam	$\pm 10,0$
0,1 dan ko'p va 0,3 dan kam	$\pm 7,5$
0,3 va undan ko'p	$\pm 5,0$

Agar 2 ta idishdagi modda og'irligidagi chetlanish jadvaldagiga mos kelmasayu, lekin $\pm 15\%$ dan oshmasa, unda tekshiruvlar yana 40 ta idishlarda olib boriladi. Bunda topilgan chetlanishlar jadvaldagidan bittasi ham katta bo'lmashligi kerak.

20 ta idishdagi moddaning o'rtacha og'irlikdagi chetlanishi xususiy maqolada keltirilgan nominal miqdorga nisbatan $\pm 5\%$ gacha bo'lishi kerak. 0,05 g va undan kam og'irlikda dori moddasini saqlaydigan in'eksiya uchun quruq steril dori vositalari va suspenziyalar dozalarining bir xilligiga tekshiriladi.

Tekshirishlar 10 ta idishlarda alohida-alohida xususiy maqoladagi miqdoriy tahlil usullari yordamida olib boriladi. Idishlardagi dori modda miqdori nominaldan $\pm 15\%$ gacha chetlanishi mumkin. Agar har bir idishdan chetlanish $\pm 15\%$ oshib ketsayu, lekin $\pm 25\%$ gacha bo'lsa, unda tekshiruvlar qo'shimcha yana 20 ta idishlarda olib boriladi. Bunda har bir idishdagi modda miqdordagi chetlanish $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

Suspenziyalar uchun qatlamlar ajralishi tekshiriladi. Bunda agar xususiy maqolalarda boshqa yo'riqlar ko'rsatilmagan bo'lsa, suspenziyalar chayqatib bo'lgandan so'ng qatlamlarning ajralish vaqti 5 minutdan kam bo'lmashligi kerak. Suspenziyalar 0840 sonli ignadan shprisga osongina o'tish kerak.

Mavzu bo'yicha savollar:

1. Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash
2. Ishlab chiqarish jarayonining kontaminatsiyasi
3. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonolari
4. Toza joylarning sinflanishi
5. Steril dori vositalarini ishlab chiqarishiga qo'yilgan talablar
6. Parenteral dori vositalari turlari

Adabiyotlar

1. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.

2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
3. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.

ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use. Renewal.- Geneva. 2010.- 25 P.

6-mavzu: Qadoqlash va tozalash jarayonlarining validatsiyasi

Reja:

1. Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar
2. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qadoqlov materiallari
3. Namuna olish va tahlil qilish tartibi

Tayanch iboralar: Tayyor maxsulotni qadoqlash. Uning validatsiyasi. Qadoqlov vositasining maxsulot sifatiga ta'siri. Steril va turgun bo'lmagan dori vositalarigi kadoklov vositalarini tanlash.

Boshlang'ich material 2 xil bo'ladi: faol farmasevtik substansiya (FFS) (terapevtik xususiyatni belgilovchi dori vositasining asosi) va yordamchi modda (shakar, kraxmal, in'eksiya uchun suv va b.).

Sifatli FFS ni ishlab chiqarish uchun ICH Q7 tavsiyanomasi ishlab chiqarilgan bo'lib, ularning texnologiyasi GMP ning qoidalariga mos kelishi kerak. AQSh da yordamchi moddalarni ishlab chiqarish uchun farmakopeya maqolasi ishlab chiqilgan – USP (1078) ("Good manufacturing practice for bulk pharmaceutical excipients").

Yordamchi modda - FFS ga tegishli bo'lmagan, ammo dori vositasi tarkibiga kirgan va havfsizligi (jumladan biologik) ma'lum usullar bilan tekshirilgan moddalardir. Yordamchi moddalarquyidagi xolatlarda ishlatiladi:

- mahsulotni himoyalash, xajmini belgilash, turg'unligi va biologik samaradorligini oshirish uchun;
- mahsulotni aniqlashni osonlashtirish uchun;
- boshqa samadorlikni oshirish, havfsizlikni ta'minlash, foydalanishga qulaylik va buzilishini oldini olish uchun.

Ulardan yana stabilizatorlar, konservantlar, erituvchilar va b.sifatida ham foydalanish mumkin.

Yordamchi moddalar deyarli barcha dori vositalarining (tabletkalar, kapsulalar, yumshoq dorilar va b.) tarkibiga kirgan bo'lib, ularning sifati yordamchi moddaning sifatiga bevosita bog'liq (zarrachalar kattaligi, fraksion tarkibi va b.). Yordamchi moddalar sifati ularga qo'yilgan talablarga mos kelishi kerak, bu vazifa uni ishlab chiqariyotgan korxona zimmasidadir. Yordamchi moddalar turg'unligini tekshirish esa tayyor mahsulot ishlab chiqaruvchining bo'ynidadir.

Yordamchi moddalarga qo'yilgan GMP talablari:

- ifloslanmagan va aralashmalarsiz bo'lishi;
- tavsifi va xossasi;
- seriyadan seriyagacha o'zgarmasligi va o'zgarishlar nazorati;
- har bir seriya uchun bayonnomalarning rasmiylashtirilishi.

Ular xuddi FFS, tayyor dori vositalari kabi quyidagi talablar asosida ishlab chiqilgan va tekshirilgan bo'lishi lozim:

- hujjatlar va o'zgarishlar nazorati;
- javobgarlik va rejalashtirish;
- xodimlar, ularni tayyorlash va gigienasi;
- binolar, xonalar va jixozlar;
- texnologik materiallar (suv, bug', gazlar), kompyuter tizimlar va infrastruktura;
- xashorat, kemiruvchilar, qushlardan himoya;
- atrof - muxitni nazorat etish, tozalash, ventilyatsiya, yoritilish va b.;
- ishlab chiqarish va omborxonalar;
- auditlarni o'tkazish;
- sertifikatlar olish;
- ta'minlovchilarni tanlash;
- mahsulotlarni tarqatish¹³.

Dori vositalarini ishlab chiqarishda qadoqlov materiallari

Qadoqlov (o'rash uchun mo'ljallangan) materiallari bevosita dori vositasi bilan kontaktda bo'ladi. Shuning uchun ular ham xuddi boshlang'ich materillari kibi sifatli bo'lishi kerak.

Yevropa farmakopeyasi talabi bo'yicha qadoqlov materiallari (konteyner - *container*) uning ichidagi mahsulotga ta'sir ko'rsatmasligi kerak.

Korxonaga kirib kelayotgan xom ashyo, yarim tayyor mahsulotlar, materiallar kirish nazoratidan o'tkaziladi. Bu nazoratning maqsadi ishlab chiqarishga sifatsiz yoki talabga javob bermaydigan mahsulotlarni kirib kelishini oldini olishdan iborat.

Xom – ashyoga substansiya, dorivor o'simlik, yarim tayyor mahsulot kiradi, materiallarga esa yordamchi va tayyor mahsulotlarni o'rash uchun mo'ljallangan materiallar (birlamchi materiallar –dori moddasi bilan bevosita ta'sirlashadigan: ampula, bankalar, qopqoqlar, tublar, blisterlar; ikkilamchi materiallar - kartonlar, polimer, plenklar, folga va b.) kiradi.

Yevropa farmakopeyasida quyidagi birlamchi qadoqlov materiallariga talablar (foydalanish soni, tiniqligi, absorbsiyalashxossasi, fizika-kimyoviy parametrlari va nazorat usullari kabi) keltirilgan:

- shishadan tayyorlangan materiallar (flakon, butilka, ampula va b.);
- plastikdan tayyorlangan materiallar;
- steril plastikdan tayyorlangan konteynerlar (inson qoni uchun mo'ljallangan);
- steril bir marotaba ishlatiladigan shprislar;
- steril bir marotaba ishlatiladigan plastik shprislar;
- idishlarni yopish uchun mo'ljallangan rezina qopqoqlar va b.

Shishadan tayyorlangan materiallar boshqa talablardan tashqari (tashqi nazorat: shishaning butunligi, idish tagining notekisligi, bo'ynidagi chizig'i), yana gidrolitik turg'unlik va myshyakga (suvli eritmalar uchun mo'ljallangan konteynerlar) tekshiriladi. Gidrolitik turg'unlik materiallardan ajralib chiqayotgan ishqorlarni titrlash yordamida aniqlanadi.

Plastikdan (polietilen (qo'shimchali va qo'shimchasiz), polipropilen, polivinilxlorid va b.) tayyorlangan materiallar esa mahsulotning konteyner yuzasida absorbsiyalanmasligi,

¹³Береговых В.В, Пятигорская Н.В, Беляев В.В. и др. Валидация в производстве лекарственных средств. – Москва, 2010.- 285 с

bug‘lanuvchi moddalarning hosil bo‘lmasligi, kerak bo‘lganda sterillashga chidamli bo‘lishi va b. kabi talablarga sinovlardan o‘tkaziladi. Ushbu ko‘rsatkichlarni tekshirishda turli xil fizik-kimyoviy (rN ni aniqlash, yorug‘lik va b. ta’sirida paydo bo‘luvchi o‘zgarishlar) va biologik usullardan foydalaniladi.

Yordamchi materiallarni ishlab chiqarish jarayonining barcha bosqichlarida nazorat olib borilishi shart: ishlatilayotgan asboblari, texnologiyasi, texnologik materiallari, ichki nazorat o‘tkazishning zarurligi va uning tarkibi, aniqlash usullari, nazorat – o‘lchov asboblari.

Yordamchi materiallar dunyoning birorta mamlakatida ro‘yxatdan o‘tkazilmaydi, ularning sifati milliy farmakopeyalarda keltirilgan talablar asosida baholanadi (kirish nazoratidan o‘tkaziladi).

Namuna olish va tahlil qilish tartibi

Namuna yo‘riqnoma asosida tahlillar uchun yetarli miqdorda SNQB tomonidan o‘z ishini mukammal egallagan vakil tomonidan olinadi. Unga ko‘ra :

- namuna olish uslubi;
- qo‘llaniladigan asboblari ro‘yxati;
- tahlil uchun olinadigan namunalar soni;
- namunalarni qismlarga bo‘lish bo‘yicha yo‘riqnoma;
- namunalarni olish uchun idishlari turi va tavsifi;
- namunalar joylashtirilgan idishlarni yorliqlash;
- steril va havfli moddalar uchun extiyotkorlik choralarini;
- namunalarni olish uchun mo‘ljallangan jixozlarni tozalash va saqlash bo‘yicha yo‘riqnoma.

AQSh GMP §211.84, 21 CFR namuna olish va uni tahlil qilishga quyidagi talablarni qo‘ygan:

(a) Har bir seriya yordamchi va qadoqlov materiallaridan SNQB tomonidan namuna olib, uni tekshirib bo‘lmaguncha undan foydalanishga ruxsat berilmaydi;

(b) Har qadoqdan olinadigan namuna soni va har bir qadoqdan olinadigan namuna xajmi ma’lum mezonlar asosida aniqlanadi;

(s) Namunalarni olishda quyidagi tartib-qoidalarga rioya qilish kerak:

(1) Qadoqlar namuna olishdan avval tashqi tomondan tozalangan (ba’zi xollarda) bo‘lishi ;

(2) Qadoqlarni ochish, namunalar olish va keyinchalik germetik yopish jarayonida ifloslanish (boshqa yordamchi va qadoqlov materiallarini ham) kuzatilmasligi;

(3) Kerak bo‘lganda namunalar sterillangan uskunalarda va aseptik sharoitda olinishi;

(4) Namunalar qadoqlarning usti, o‘rtasi va pastki qismidan aralashti-rilmasdan olinishi;

(5) Namuna solingan idish quyidagicha yorliqlangan bo‘lishi: material nomi, namuna olingan sana, olingan namunaning qadoq va seriya tartib raqami, namuna olgan shaxs familiyasi;

(6) Namuna olingan qadoqda namuna olinganligi to‘g‘risida yorliq bo‘lishi lozim.

(d) Tahlillar quyidagi tartibda olib boriladi:

(1) materiallarning aynan o‘xshashligiga kamida bitta tahlil o‘tkaziladi;

(2) Har bir boshlang‘ich material spesifikasiyada keltirilgan talablarga tozaligi, faolligi va sifati bo‘yicha tekshiriladi; agar tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi mazkur boshlang‘ich materialni o‘zi tekshirgan bo‘lsa, u holda korxona materialning aynan o‘xshashligiga bitta sinov olib boradi va natijalar ijobiy bo‘lgan taqdirda ta’minlovchidan faqat xisobotni talab etishi mumkin;

(3) Boshlang‘ich material spesifikasiyada keltirilgan talablarga to‘liq mos kelishi kerak; agar tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi mazkur boshlang‘ich materialni o‘zi ko‘zi bilan

tekshirgan bo'lsa, u holda korxona materialning aynan o'xshashligiga bitta sinov olib boradi va natijalar ijobiy bo'lgan taqdirda ta'minlovchidan faqat bayonnomani talab etishi mumkin;

(4) kerak bo'lgan taqdirda material mikroskop ostida tekshiruvdan o'tkaziladi;

(5) Har bir boshlang'ich material seriyasi (agar ko'z bilan ko'rilganda ifloslanish, zararkunanda bilan zararlanganlik kuzatilsa) tozaligi bo'yicha tekshiriladi;

(6) Agar har bir boshlang'ich material seriyasida mikroorganizmlar kuzatilsa mikrobiologik tozaligi bo'yicha tekshiriladi;

Barcha tekshiruvlardan o'tgan namunalar keyinchalik foydalanishga ruxsat etiladi.

7–mavzu.Dori vositalarini qayd qilishda validatsion hujjatlar

Reja:

1. Dori vositalarini standartlash

2. Me'yoriy hujjat (MH) larning loyihalarini ishlab chiqish va ko'rib chiqish uchun farmakopeya qo'mitasiga tavsiya etish tartibi

O'zbekiston Respublikasida Farmatsevtika faoliyati Mahsulotlar va xizmatlarni sertifikatlash to'g'risidagi (28 dekabr 1993 y.), Fuqarolarning sog'lig'ini saqlash to'g'risidagi (29 avgust 1996 y.), Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to'g'risidagi (25 aprel 1997 y.), Giyohvandlik vositalari va psixotrop moddalar to'g'risidagi (19 avgust 1999 y.), Ba'zi faoliyatlar turlarini litsenziyalash to'g'risidagi (25 may 2000 y.), Iste'molchilarning huquqlarini himoya qilish to'g'risidagi (26 aprel 1996 y.), Standartlash to'g'risidagi (29 avgust 1996 y.), Metrologiya to'g'risidagi (29 avgust 1996 y.), Reklama to'g'risidagi (25 dekabr 1998 y.) va Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to'g'risidagi O'zbekiston Respublikasi Qonuniga o'zgartish va qo'shimchalar kiritish haqidagi (28 avgust 2009 y.) qonunlar va shu qonunlarga tegishli qonun osti hujjatlar asosida amalga oshiriladi.

Dori vositalarini standartlash

Standartlash - ma'lum bir sohada mavjud bo'lgan yoki potensial masalalar bo'yicha tartib o'rnatish orqali optimal tartiblashtirish darajasiga erishishga yo'naltirilgan faoliyat. Standartlash faoliyati standartlarni yaratish, chop etish va qo'llash jarayonlarida namoyon bo'ladi.

Standartlash - mas'ul organ (korxona) tomonidan qabul qilingan (tasdiqlangan) standartlashtirish bo'yicha me'yoriy hujjat.

Standartlash bo'yicha faoliyat natijasi mahsulotlar, jarayonlar, ishlar va xizmatlarning funksional qo'llanilishiga mos kelish darajasining oshishi, savdo-sotiqda to'siqlarni bartaraf qilish va ilmiy – texnik hamkorlikka yordam berishdan iborat.

Respublikamizda standartlash O'zbekiston Respublikasining Standartlash to'g'risidagi qonuniga muvofiq tashkil etiladi va olib boriladi.

Ushbu qonunning 1-moddasida quyidagilar standartlashning asosiy maqsadlari etib belgilangan:

1. Mahsulotlar, jarayonlar, ishlar va xizmatlarning (bundan buyon matnda "mahsulot" deb yuritiladi) aholining hayoti, sog'ligi va mol-mulkiga, atrof muhit uchun xavfsizligi, resurslarni tejash masalalarida iste'molchilar va davlat manfaatlarini himoya qilish;
2. Mahsulotlarning o'zaro almashinuvchanligini va bir-biriga mos kelishini ta'minlash;
3. Fan va texnika taraqqiyoti darajasiga, shuningdek aholining hamda xalq ho'jaligining ehtiyojlariga muvofiq holda mahsulot sifatini hamda raqobat qila olish imkonini oshirish;
4. Barcha turdagi resurslar tejalishiga ko'maklashishdan, ishlab chiqarishning texnik-iqtisodiy ko'rsatkichlarini yaxshilash;

5. Ijtimoiy-iqtisodiy, ilmiy-texnikaviy dasturlar va loyihalarni amalga oshirish;
6. Tabiiy va texnogen falokatlar hamda boshqa favqulodda vaziyatlar yuzaga kelish xavf-xatarini hisobga olgan holda xalq ho‘jaligi ob‘ektlarining xavfsizligini ta‘minlash;
7. Iste‘molchilarni ishlab chiqarilayotgan mahsulot nomenklaturasi hamda sifati to‘g‘risida to‘liq va ishonchli axborot bilan ta‘minlash;
8. Mudofaa qobiliyatini va safarbarlik tayyorligini ta‘minlash;
9. O‘lchovlarning yagona birlikda bo‘lishini ta‘minlash.

O‘zbekiston Respublikasida Davlat standartlashtirish tizimi yaratilgan. Davlat standartlashtirish tizimida quyidagi standartlar qo‘llaniladi:

O‘zbekiston Respublikasi Davlat standartlari.

Tarmoq standartlari.

Korxona standartlari.

Texnik shartlar.

Horijiy mamlakatlarning milliy standartlari.

Respublikada standartlashtirish ishlarini tashkil etish, muvofiqlashtirish va ta‘minlashni quyidagi tashkilotlar amalga oshiradi (2-modda):

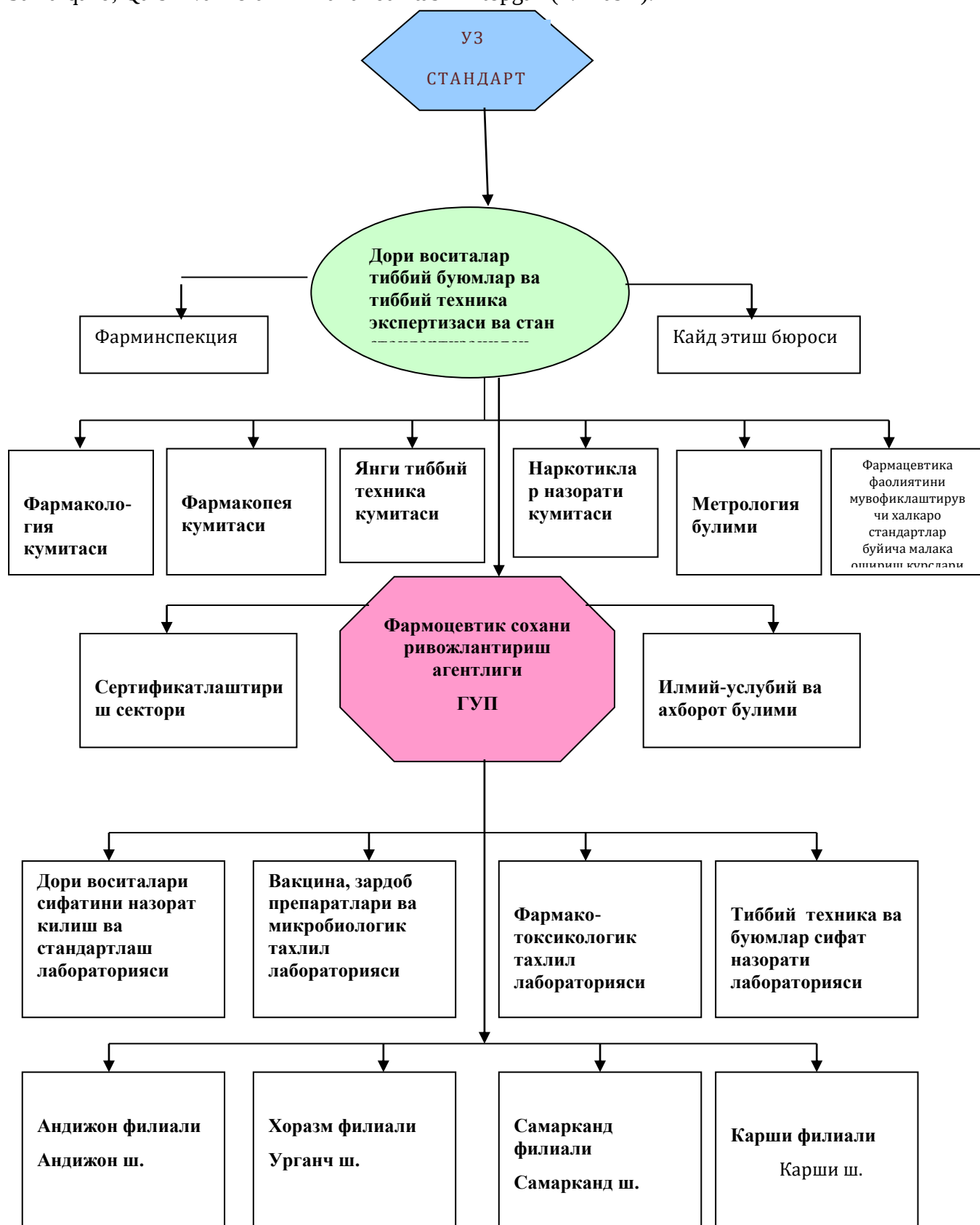
- xalq ho‘jaligi tarmoqlarida - O‘zbekiston standartlashtirish, metrologiya va sertifikatlashtirish agentligi ("Uzstandart" agentligi);
- qurilish, qurilish industriyasi sohasida, shu jumladan loyihalash va konstruksiyalashda - Davlat arxitektura va qurilish qo‘mitasi ("Davlarxitektqurilish" qo‘mitasi);
- tabiiy resurslardan foydalanishni tartibga solish hamda atrof muhitni ifloslanishdan va boshqa zararli ta‘sirlardan muhofaza qilish sohasida - Davlat tabiatni muhofaza qilish qo‘mitasi;
- tibbiy maqsadlardagi mahsulotlar, tibbiy texnika va tibbiyot buyumlari, dori vositalari, hamda respublika sanoati ishlab chiqarayotgan, shuningdek import bo‘yicha respublikaga etkazib berilayotgan mahsulotlarda inson uchun zararli moddalar miqdorini aniqlash masalalarida - Sog‘liqni saqlash vazirligi.

Tibbiy maqsadlardagi mahsulotlar, tibbiy buyumlar, dori vositalari bo‘yicha standartlashtirish ishlarini tashkil etish, muvofiqlashtirish va ta‘minlashni Sog‘liqni saqlash vazirligi nomidan Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish Bosh boshqarmasi amalga oshiradi. U O‘zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining 1995 yil 25 maydagi 181-sonli «Dorivor vositalar, tibbiy buyumlar va davolash – profilaktik oziq – ovqatlari sifati ustidan davlat nazoratini tashkil etish to‘g‘risida» gi Qaroriga muvofiq tashkil etilgan bo‘lib, unga quyidagi vazifalar yuklatilgan:

- dori vositalari, tibbiy texnika va tibbiy buyumlar sifati ustidan davlat nazoratini tashkil etish va amalga oshirish;
- dori vositalari tibbiy buyumlar, davolash oziq-ovqatlari va tibbiy texnikani ekspertizadan o‘tkazuvchi, standartlashtiruvchi, ro‘yxatdan o‘tkazuvchi va sertifikatlashtiruvchi mussasalar va tashkilotlar faoliyatini muvofiqlashtirish va ularga rahbarlik qilish.

Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish Bosh boshqarmasi tasarrufiga Farmakologiya qo‘mitasi, Farmakopeya qo‘mitasi, Yangi tibbiy texnika qo‘mitasi, Narkotiklar nazorati qo‘mitasi, Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi, Qayd etish byurosi, Farminspeksiya, Metrologiya bo‘limi va Farmatsevtika faoliyatini muvofiqlashtiruvchi halqaro standartlar bo‘yicha malaka oshirish kurslari bo‘limi kiradi. Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi o‘z navbatida Dori vositalari sifatini nazorat qilish va standartlash laboratoriyasi, Vaksina, zardob preparatlari va mikrobiologik tahlil laboratoriyasi,

Farmako-toksikologik tahlil laboratoriyasi, Tibbiy uskunalar va tibbiy buyumlar sifatini nazorat qilish laboratoriyasi, Ilmiy-uslubiy va axborot bo'limi, Sertifikatlashtirish sektori, Andijon, Samarqand, Qarshi va Xorazm filiallaridan tashkil topgan (2.1-rasm).



Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бosh бoshқармасининг тuzилиши.

Dori vositalari standartlarini yaratish, chop etish va tadbiq etish «Dori vositalari sifati standartlari Asosiy qoidalar» Tst 42-01:2002 tarmoq standarti asosida tashkil qilinadi.

Dori vositalarini standartlash – dori shakllarini tadqiq etish usullari va talablarini yaratish va qo‘llashdan iborat.

Dori vositalari standartlari – me‘yoriy hujjatlar farmatsevtik va tibbiy mahsulotlar sifatini ob‘ektiv baholashni, mahsulot sifati nazorati usullarini yaxshi qaytariluvchanligini, ishonchliligini va aniqligini, mahsulotni raqobatbardoshligini va tashqi farmatsevtika bozoriga chiqish imkoniyatlarini kengayishini ta‘minlashi, ular farmatsevtika ilmining ilg‘or yutuqlariga mos keladigan dori vositalari sifatiga quyiladigan yuqori darajadagi talablarga va dori vositalari sifatiga talablarning xalqaro standartlar bilan uyg‘unlashuviga muvofiq bo‘lishi lozim.

Me‘yoriy hujjat (MH) larning loyihalarini ishlab chiqish va ko‘rib chiqish uchun farmakopeya qo‘mitasiga tavsiya etish tartibi

Barcha turdagi farmakopeya maqolalarini ishlab chiqishda quyidagilarga asoslaniladi:

- dori vositalarini sifat ko‘rsatkichlari va nazorat usullarining zamonaviy darajasini ta‘minlash maqsadida tibbiy fanlar, biologiya, kimyo, fizika va boshqa fundamental fanlarning yutuqlariga;
- Davlat farmakopeyasi, xorijiy davlatlar farmakopeyasi, farmatsevtika fani va sanoatining dori vositalari sifatiga qo‘ygan talablariga;
- dori vositalari sifatini nazorat qilish, qadoqlash va belgilash ko‘rsatkichlariga, davlat va tarmoq me‘yoriy hujjatlari talablariga;
- laboratoriya va ishlab chiqarish korxonalarida aniqlangan dori vositalarining sifati va dinamikasi haqidagi ma‘lumotlarga;

Vaqtinchalik farmakopeya maqolasi (VFM) muallif-tashkilot tomonidan dori vositasini tayyorlash texnologiyasi bilan birga ishlab chiqilib, uning yaroqlilik muddati 3 yildan kam bo‘lmasligi kerak. Farmakopeya maqolasi esa ishlab chiqarish korxonasi tomonidan tegishli VFM ning amal qilish muddati o‘tgach ishlab chiqiladi.

Dori vositasi bir nechta korxonalar tomonidan ishlab chiqarilgan taqdirda farmakopeya maqolasi hamkorlar ishtirokida Bosh korxona tomonidan ishlab chiqiladi.

Dori vositasi sifatini nazorat qilishda davlat standart namunasi (DSN) dan foydalanish lozim bo‘lgan holda, bir vaqtning o‘zida DSN ga ham farmakopeya maqolasi yoki vaqtinchalik farmakopeya maqolasi tuzilib, tasdiqlanishi lozim. Farmakopeya maqolasining amal qilish muddati tugamasidan ishlab chiqarish korxonasi tomonidan qayta ko‘rib chiqiladi.

Farmakopeya maqolasining loyihasi quyidagi shaxslar tomonidan imzolanadi:

- dori vositasi yoki dorivor o‘simlik xom ashyosiga MHni ishlab chiqqan korxona rahbari tomonidan;
- MH loyihasini ishlab chiqqan shaxs tomonidan;
- dori vositasi yoki dorivor o‘simlik xom ashyosini ishlab chiqaruvchi korxona rahbari tomonidan;
- farmakopeya qo‘mitasining ilmiy kotibi tomonidan;

Farmakopeya maqolasi yoki vaqtinchalik farmakopeya maqolasi ekspertizadan o‘tkazilib, loyihaning ilmiy-texnik saviyasi va MHning dori vositalarining normativ hujjatlariga ko‘yilgan zamonaviy talablarga mos ekanligi tekshirilib, quyidagilarga e‘tibor qaratiladi:

- dori vositasi sifat ko‘rsatkichlari va qadoqlanishining farmakopeya va xalqaro farmakopeyalar talablari va standartlariga mos kelishi;

- barcha ko‘rsatkichlar, sifat me‘yorlari va yaroqlilik muddatining asoslanganligi;
- dori vositasi sifatini nazorat qilishning metrologik ta‘minlanganlik darajasi va o‘lchash vositalarining to‘g‘ri tanlanganligi;
- qo‘llanilgan ilmiy atamalar, usullar, kimyoviy atamalar va fizikaviy kattaliklar birliklarining aniqligi;
- farmakopeya maqolasi yoki vaqtinchalik farmakopeya maqolasi loyihasining to‘g‘ri rasmiylashtirilganligi va unga qo‘shib topshirilishi lozim bo‘lgan hujjatlar majmuasining to‘laligi;

Farmakopeya maqolasi yoki vaqtinchalik farmakopeya maqolasining loyihasi 5 nusxada, ushbu MHni tasdiqlash uchun ariza, tushuntirish xati (poyasnitelnaya zapiska), dori vositasining turg‘unligini va yaroqlilik muddatini tasdiqlovchi hujjatlar, tahlil sertifikat, tahlil natijalari jadvali (kamida dori vositasining 5 ta seriyasida), dori vositasining patent tozaligini tasdiqlovchi patent formularlari, sifat standarti loyihasida ko‘zda tutilgan ko‘rsatkichlarni chet el farmakopeyalarining ko‘rsatkichlari (agar bo‘lsa) bilan solishtirish jadvali, qadoqlangan va yorliqlangan dori vositasining namunalari, dori vositasi sifatini nazorat qilishning metrologik tavsifnomasi jadvali kabi hujjatlar bilan birga topshiriladi.

Dori vositasi sifat standartining loyihasiga tushuntirish xatida quyidagi ma‘lumotlar keltiriladi:

- MHni ishlab chiqqan korxonaning nomi;
- dori moddasini olinishi yoki texnologiyasi haqidagi qisqacha ma‘lumot;
- loyihada keltirilgan tahlil usullari, me‘yor ko‘rsatkichlarining asoslanishi haqida atroflicha ma‘lumot, shuningdek ushbu dori vositasi yoki dori moddasining muqobil tahlil usullari keng tasvirlanadi;
- sifat standartining loyihasi namunalarning qancha miqdori va qanday texnologik hujjatlar bo‘yicha ishlab chiqilganligi haqidagi ma‘lumotlar;
- davlat farmakopeyasining umumiy talablaridan chetlanish kuzatilganida, bu holat alohida ko‘rsatiladi;
- ushbu dori vositasining chet el farmakopeyalarida yoki boshqa adabiy man‘balarda o‘xshashlari qayd etilgani haqida ma‘lumotlar;
- agar dori vositasi yangi va birinchi marta tibbiyot amaliyotiga tatbiq etilayotgan bo‘lsa, bu haqida alohida ma‘lumot beriladi.

Davlat standartlarining ekspertizasi, tahlil usullari, Dori vositalarini standartlash va ekspertiza qilish Davlat markazi laboratoriyalarida tekshirib ko‘rilgach, farmakopeya qo‘mitasi tomonidan amalga oshiriladi.

MHlarning loyihalari farmakopeya qo‘mitasining ixtisoslashgan hay‘ati tomonidan qo‘mita yig‘ilishida ko‘rib chiqiladi.

In‘eksion dori shakllari (ineksion eritma, suspenziya va emulsiyalar) uchun MHning tuzilishi

1. Preparatning lotincha, davlat, hamda rus tillaridagi nomi.
2. Xalqaro patentlanmagan nomi.
3. Tarkibi.
4. Tasvirlanishi.
5. Sterillash va quyib chiqish sharoiti.
6. Chinligi.

7. Tiniqligi.
8. Rangliligi.
9. pH muhiti yoki kislotaliligi va ishqoriyligi.
10. Mexanik qo'shimchalar.
11. Zichligi.
12. Qovushqoqligi.
13. Yot aralashmalar (o'xshash birikmalar).
14. Osmolyarligi.
15. To'ldirish hajmi (ampula, flakonlar va h.k.).
16. Pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL-test).
17. Zaharliligi.
18. Gistaminsimon ta'sir qiluvchi moddalar.
19. Sterilligi.
20. Zarrachalar kattaligi (suspensiyalar uchun).
21. Miqdoriy tahlil.
22. Qadoqlash.
23. YOrliqlash.
24. Tashilishi.
25. Saqlanishi.
26. Yaroqlilik muddati.
27. Asosiy farmakologik ta'siri.

Eslatma: 1-10, 13, 15, 19-27 bo'limlar zaruriy hisoblanadi. Qolgan bo'limlar qo'shilishi dori moddasi (substansiya) ning tabiati, olinish texnologiyasi hamda ishlatilish usuliga bog'liq bo'ladi.

Quruq in'eksion dori shakllari uchun MHning tuzilishi

1. Preparatning lotincha, davlat, hamda rus tillaridagi nomi.
2. Halqaro patentlanmagan nomi.
3. Bita flakonning tarkibi (ampula).
4. Tasvirlanishi.
5. CHinligi.
6. O'rtacha massasi va massasining bir xildaligi.
7. Tiniqligi.
8. Rangliligi.
9. rN muhiti yoki kislotali va ishqoriyligi.
10. Mexanik qo'shimchalar.
11. YOt aralashmalar (o'xshash birikmalar).
12. Pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL-test).
13. Zaharliligi.
14. Xloridlar, sulfatlar va boshqa aralashmalar.
15. Qizdirilganda massasining kamayishi. K.Fisher usuli bilan aniqlanadigan suv.
16. Sulfat kuli va og'ir metallar.
17. Ampuladagi moddaning massasi.
18. Gistaminsimon ta'sir qiluvchi moddalar.
19. Sterilligi.
20. Bir-xil dozalanligi.

21. Miqdoriy tahlili.
22. Qadoqlash.
23. Yorliqlash.
24. Tashilishi.
25. Saqlanishi.
26. Yaroqlilik muddati.
27. Asosiy farmakologik ta'siri.

Eslatma. 1-8, 10, 11, 17, 19, 21-27 bo'limlar zaruriy hisoblanadi. Qolgan bo'limlar qo'shilishi dori moddasi (substansiya) ning tabiati, olinish texnologiyasi hamda ishlatilish usuliga bog'liq bo'ladi. Zarur bo'lganda eruvchanlik ko'rsatkichi qo'shiladi.

Ko'z tomchilari uchun MHning tuzilishi

1. Preparatning lotincha, davlat va rus tillaridagi nomi.
2. Xalqaro patentlanmagan nomi.
3. Tarkibi.
4. Tasvirlanishi.
5. Sterillash va quyib chiqish sharoiti.
6. CHinligi.
7. Tiniqligi.
8. Rangliligi.
9. rN muhiti yoki kislotali va ishqoriyligi.
10. Mexanik qo'shimchalar.
11. Qovushqoqligi.
12. Osmolyarligi.
13. YOt aralashmalar (o'xshash birikmalar).
14. Qadoqni to'ldirish hajmi.
15. Sterilligi.
16. Miqdoriy tahlili.
17. Qadoqlash.
18. YOrliqlash.
19. Tashilishi.
20. Saqlanishi.
21. Yaroqlilik muddati.
22. Asosiy farmakologik tasiri.

Eslatma: 1-10, 12-22 bo'limlar zaruriy hisoblanadi. Qolgan ko'rsatkichlarning qo'shilishi dori moddasi (substansiya)ning tabiatiga bog'liq bo'ladi.

Ichish va surtib ishlatishga mo'ljallangan eritmalar (suspensiya, emulsiya va eritma tayyorlash uchun ishlatiladigan granula va kukunlar) uchun MHning tuzilishi

1. Preparatning lotincha, davlat, hamda rus tillaridagi nomi.
2. Xalqaro patentlanmagan nomi.
3. Tarkibi.
4. Tasvirlanishi.
5. CHinligi.
6. pH muhiti yoki kislotali va ishqoriyligi.

7. Zichligi.
8. Qovushqoqligi.
9. Yot aralashmalar (o'xshash birikmalar).
10. Zarrachalar kattaligi (suspenziya uchun).
11. To'ldirish hajmi.
12. Mikrobiologik tozaligi.
13. Miqdoriy tahlili.
14. Qadoqlash.
15. Yorliqlash.
16. Tashilishi.
17. Saqlanishi.
18. Yaroqlilik muddati.
19. Asosiy farmakologik ta'siri.

Eslatma: 1-5, 11,19 bo'limlar zaruriy hisoblanadi. Qolgan ko'rsatkichlarning qo'shilishi dori moddasi- (substansiya)ning tabiatiga, ishlatilish usuliga bog'liq bo'ladi.

Mavzu bo'yicha savollar:

1. Farmakopeya qo'mitasining vazifalari nimadan iborat?
2. Me'yoriy texnik hujjatlar turlarini ko'rsating. Ularning mazmunini yoritib?
3. Umumiy Farmakopeya maqolalari nima? Misollar keltirib.
4. Davlat reestri nima?
5. Dori vositalarini ro'yxatga olish shartlari qanday?
6. Standart namunalar nima? Ular qanday maqsadlarda ishlatiladi?

Dori vositalarini sifatiga bo'lgan talabni belgilovchi me'yoriy hujjatlarning qanday turlarini bilasiz?

8-mavzu: Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi jaranida xavflarni boshqarish. Xavflarni tahlil usullari

Reja:

1. GxP ularning turlari. Xavflarni tahlil usullari
2. Insonlar uchun qo'llaniladigan dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Halqaro konferensiya (ICH)
3. GLP asoslari

Tayanch iboralar: GMP yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti. Samarali dori vositalari bilan ta'minlash. GLP.

1.1. GxP ularning turlari



DV dunyoning barcha mamlakatlarida talab etiladigan universal mahsulot bo'lib, uning sifati inson organizmiga havfsizligi va samara-dorligi bilan belgilanadi. DV ning dunyo bozoridagi narxi 600 milliard AQSh dollardan ortiq baholangan (2009 y), 12% millatlararo farmasevtik kompaniyalar o'zning mahsuloti bilan qariyb dunyo farmasevtika bozorining 80% ni ʻamrab olgan va u DV ga dunyoviy ahamiyatga ega bo'lgan mahsulot sifatida qarashga olib kelmoqda. Bu esa turli region va mamlakatlar o'rtasida dori vositalari muomalasi sohasidagi barcha me'yoriy va qonun chiqaruvchi aktlarni uyg'unlashtirish zarur ekanligini taqazo etmoqda.

Bugungi kunga kelib dori vositalari muomalasi sohasida hujjatlarni tartibga solish bo'yicha bir qancha halqaro va regional tashkilotlar faoliyat yurgazmoqdalar, masalan Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO), farmasevtik injenering halqaro assotsiatsiyasi ("International Society for Pharmaceutical Engineering"- ISPE), "farmasevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) hamkorlik sxemasi" ("Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme" -PIC/S), halqaro farmasevtik tashkilot (FIP), regional: DV ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Halqaro konferensiya – ICH (International Conference of harmonization, www.ich.org), Osiyo janubi-sharqiy davlatlarining hamdo'stlik tashkiloti (ASEAN), Yevropa farmakopeyasini yaratish bo'yicha Konvensiya va b.

Dunyoning ko'pgina davlatlarda tibbiyotda qo'llashga ruxsat etilgan va foydalanishga kirib kelayotgan DV ning sifati ularni ishlab chiqarish jarayonini litsenziyalash orqali ta'minlanmoqda. Bunda DV yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti - GMP- Good Manufacturing Practice (DV ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilishni tashkil etish qoidalari) tamoyillarining talablari asosida ishlab chiqarilishi kerak bo'ladi.

Dori vositalarining dunyo bozori talablariga mos kelishini tasdiqlash uchun muayyan sertifikatlashtirish jarayonini o'tkazish zarur. DV muomalasi sohasidagi sertifikatlashtirish ularning sifati, havfsizligi va samaradorligi, shuningdek sifatni ta'minlash va sifatni boshqarishni mosligini tasdiqlash bilan bog'liq. Halqaro bozordagi savdo-sotiq uchun DV ni sertifikatlashtirish tizimi WHO tomonidan ishlab chiqilgan bo'lib, uning asosiy qismi bo'lib GMP talablariga mos kelishi xisoblanadi. GMP talablariga rioya qilishdan tashqari ishlab chiqaruvchilar uchun mamlakatda dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazuvchi va ularni doimiy tekshiruvchi (2 yilda 1 martadan kam bo'lmagan) inspeksiya tizimi tashkil etilgan va faoliyat ko'rsatayotgan bo'lishi zarur.

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO)

Jahon sogʻliqni saqlash tashkiloti(WHO) Birlashgan millatlar tashkilotining maxsus agentligi sifatida 1948 yilda tashkil topgan. Bugungi kunda 192 ta davlat mazkur tashkilotga aʼzo.Uning faoliyatini dunyoning ayrim regionlarida joylashgan 6 ta regional byurodan tashkil topgan shtab-kvartira sekretariati boshqaradi. Tashkilotning salmoqli ishlari aʼzo-davlatlar tomonidan olib boriladi. Mazkur ishlarni Sogʻliqni saqlash vazirliklari, markazlar, WHO ekspertlari va boshqa manfaatdor tashkilotlar va mutaxassislar bajaradilar.

WHO ning strategik maqsadi quyidagilardan iborat:

- oʻlim, kasallanish va ishga layoqatsizlikni kamaytirish;
- sogʻlom hayot kechirish tarzini qoʻllab – quvvatlash, atrof-muhit va kasalliklar bilan bogʻliq boʻlgan havf-xatar omillarini kamaytirish;
- sogʻliqni saqlash tizimini rivojlantirish;
- ilgʻor sogʻliqni saqlash tashkilotlarining siyosatini yurgazish va tashkil etish.

WHO ning Ustaviga (Konstitutsiyasi) binoan uning vazifalariga eng avvalo oziq-ovqat, dori, biologik va boshqa mahsulotlar uchun halqaro standartlarni ishlab chiqish kiradi. Uning meʼyoriy hujjatlari majburiy hisoblanmaydi, balki ulardan foydalanish xarakteri milliy darajada, yaʼni WHO ga aʼzo har bir davlatning qaroriga koʻra majburiy, tafsia darajasida hal etiladi. Tashkilot takliflar, uslubiy koʻrsatmalar va olib borilgan ishlar yuzasidan maʼruzalar tayyorlaydigan ekspertlar qoʻmitalarining ishlarini tashkil etadi va rahbarlik qiladi.

DV uchun ishlab chiqilgan talablarni uygʻunlashtirish (garmonizatsiya) uchun taklif etilgan tashkilot materiallaridan GMP va GCP qoidalari, farmasevtik mahsulotlarni roʻyxatdan oʻtkazish tartib - qoidalari boʻyicha takliflar, turgʻunligi va bioekvivalentlikni oʻrganish boʻyicha uslublar, dori vositalarini ishlab chiqarish korxonalari va ularni tarqatish yoʻllarini inspeksiya (tekshiruvdan) oʻtkazish, Halqaro farmakopeyalar, halqaro biologik standartlarni tuzish kabi faoliyatini alohida eʼtiborga loyiq deb takidlash joiz.

1.2. Insonlar uchun qoʻllaniladigan dori vositalarini roʻyxatdan oʻtkazishga qoʻyilgan texnik talablarni uygʻunlashtirish (garmonizatsiyalash) boʻyicha Halqaro konferensiya (ICH)



Butun dunyoda farmasevtik ishlab chiqarishda globalashuv jarayonining rivojlanib ketishi, turli davlatlardagi harxil milliy standartlarning mavjudligi dori vositalarini roʻyxatdan oʻtkazishni qiyinlashishiga olib keldi va bu 1989 yilda WHO ning Parijda dori vositalarini tartibga solish boʻyicha boʻlib oʻtgan konferensiyasida mazkur masala oʻz yechimini topishiga sabab boʻldi. 1990 yilda AQSh, Yevropa hamjamiyati (YeH) va Yaponiya davlatlari agentligining tartibiga solish organlari namoyondalari va ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi tomonidan garmonizatsiyalash boʻyicha Halqaro konferensiya - **ICH** tashkil etildi (www.ich.org) (ICH Jenevadagi farmasevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Halqaro federatsiyasi shtab-kvartirasida joylashgan).

Bugunga kunga kelib ICH tarkibiga 6 ta a'zo, 3 ta nazoratchi (ovoz berish xuquqiga ega emas) va farmasevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Halqaro federatsiyasi (IFPMA) kirgan.

ICH boshqaruv organida YeH, AQSh va Yaponiyadan ikkitadan vakil, bittasi davlatning nazorat organi tomonidan, ikkinchisi esa mazkur davlatning innovatsion farmasevtika ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi-tomonidan faoliyat yurgazadilar. Shuning uchun ushbu tashkilotni ba'zida "uch tomonlama tashabbus" deb ham ataladi.

1. YeH dan:

- dori-darmonlarni baholash bo'yicha Yevropa agentligi (EMA);
- farmasevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Yevropa federatsiyasi (EFPIA);

2. AQShdan:

- dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo'yicha Adminstratsiyasi (FDA);
- AQSh farmasevtika ishlab chiquvchi va ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi (PhRMA);

3. Yaponiyadan:

- Yaponiya SSV (MHW)dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo'yicha Agentligi va sog'liq soxasi bo'yicha Milliy ilmiy instituti;
- Yaponiya farmasevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi (JPMA).

ICH ning kuzatuvchilariga WHO, erkin savdo qilish Yevropa Assotsia-siyasi va Kanada SSV kiradi.

Bugungi kunga kelib ICH xabariyati quyidagi 4 ta asosiy yo'nalish bo'yicha faoliyat yuritmoqda:

havfsizlik – S(Safety, bezopasnost)

samaradorlik – Ye (Efficacy, effektivnost)

sifat – Q(Quality, kachestvo)

soxalararo hujjatlar – M (mejditsiplinarnye dokumenty)

ICH ning asosiy maqsadi:

- inson, biologik va material resurslardan tejamkorlik bilan foydalanish;
- innovatsion preparatlarni tatbiq etish jarayonidagi qiyinchiliklarnibartaraf etish;
- sifat, samaradorlik va havfsizlikni ta'minlashga rioya qilgan holda yangi dori vositalardan ko'proq foydalanishni amalga oshirish.

ICH ning vazifalari:

- dori vositalarini amaliyotga tezlik bilan kirib kelishini va bemorlarga tez yetib borishini ta'minlash maqsadida tartibga soluvchi organlar va ishlab chiqaruvchilar o'rtasida konstruktiv dialog olib borish maqsadida forumlar tashkil etish (dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishdagi farqlar);
- dori vositalarining monitoringini olib borish va uyg'unlashgan (garmonizatsiya) texnik talablarni yangilash;
- uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash)yordamida terapiya va yangi texnologiyalarni rivojlantirish maqsadida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish texnik talablardagi farqni olib tashlash;
- uyg'unlashtirilgan (garmonizatsiyalash) yo'riqnomalarni tushuntirish va tarqatish;
- talablarni umumlashtirish.

Insonlar uchun dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash)texnik muxokamalar, Davlat nazorati, ICH doirasidagi konsultatsiyalar, matnlarni tayyorlash va tasdiqlash, ICH qarorlarini milliy organlar tomonidan qabul qilinishi orqali amalga oshiriladi. ICH doirasida dori vositasining havfsizligini -

klirikagacha bo'lgan sinovlar (zaharlilik, kanserogenlik, farmakokinetika, toksikokinetika, reproduktiv zaharlilikni o'rganish), klinik sinovlarni o'tkazish bo'yicha rejalarni tuzish, havfsizlik monitoringini olib borish, klinik sinovlarni o'rganish rejasini tuzish va nazorat qilishda kommunikatsiya muammolari (faolliligi) va sifat (turg'unlikni o'rganish, analitik usullar validatsiyasi, yot moddalarga sinovlar o'tkazish, farmasevtik ishlab chiqarish va spesifikatsiya) kabi savollarga yechim topiladi.

Q1A(R): tayyor mahsulot va yangi substansiyalarning turg'unligini o'rganish;

Q1V: tayyor mahsulot va yangi substansiyalarning yorug'likga turg'unligini o'rganish;

Q1S: yangi dozalangan dori shakllarining turg'unligini o'rganishga qo'yilgan talablar;

Q1D: tayyor mahsulot va yangi substansiyalarning turg'unligini o'rganishda matritsalarini tuzish va guruhlariga ajratish bo'yicha ko'rsatmalar;

Q1E: turg'unligini o'rganish bo'yicha olingan ma'lumotlarni baholash;

Q1F: klinikalarda ro'yxatdan o'tkazish uchun turg'unligini o'rganish bo'yicha olingan ma'lumotlar bo'yicha xisobot;

Q2A: Analitik usullar validatsiyasi: atamalar va terminlar;

Q2V: Analitik usullar validatsiyasi – metodologiya;

Q3A(R): yangi substansiyalar tarkibida yot moddalarni aniqlash bo'yicha ko'rsatmalar;

Q3V(R): yangi substansiyalar tarkibida yot moddalarni aniqlash;

Q3S: erituvchilar (yot aralashmalar) ning qoldiq miqdorini aniqlash;

Q4: Farmakopeyalarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiya);

Q6A: spesifikatsiyalar: kimyoviy substansiyalar. Substansiyalar uchun mezonlar(kriterii priemlesti) va sinovlardan o'tkazish usullari;

Q6V: spesifikatsiyalar: biotexnologik substansiyalar. Biotexnologik substansiyalar uchun mezonlar(kriterii priemlesti) va sinovlardan o'tkazish usullari;

Q7A: Faol farmasevtik ingridientlar (активные farmasevticheskie ingridienty) yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti.

ICH Q10- maqsadlari:

- “Mahsulotning bozordagi aylanmasi”- ishlab chiqarish, iste'molchi talablarini ta'minlash (registratsionnoe dose)
- mahsulot sifati va nazoratning jarayonga nisbatan holati
- yaxshilanishlarning uzluksizligi ta'siri
- GMPtalablariningICH bilan bog'liqligi.

Dori vositalari sifatini nazorat qilish

- ICH Q9 (upravlenie riskami kachestva) «Sifat: mahsulot ishlab chiqarish va iste'molchiga yetib borguncha bo'lgan jarayonni talabga javob berish darajasi» (ICH Q6A)
- ICH Q6A «Talablar: bemorlar kutayotgan natijalarni beradigan talablar va mahsulot ishlab chiqarish va iste'molchiga yetib borguncha bo'lgan jarayonga qo'yilgan talablar».
- ICH Q6A «Sifat: qo'llanishga tavsiya qilingan dori moddasi va dori preparatining yaroqliligi».

Shunday qilib ICH doirasidagi uslubiy qo'llanmalarni tuzishda asosan WHO, Yaponiya, Yevropa ittifoqi davlatlari va AQSh ning klinik sinovlarni o'tkazish bo'yicha qoidalardan (GSP) foydalanilgan va unda mazkur hujjatlarning uyg'unlashuvi o'z ifodasini topgan.

Standartlash bo'yicha halqaro tashkilot (ISO)

Standartlash bo'yicha Halqaro tashkilot (**International Organization of Standardization-ISO**) (www.iso.org) Birlashgan millatlar tashkiloti (OON) tomonidan 1946 y oktabr oyida tashkil etilgan.

Uning asosiy vazifasi - halqaro savdo-sotiq va ilmiy-texnikaviy tariqqiyot rivojlanishiga ko'maklashadigan halqaro standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish. Jami ISO tarkibida 100 qo'mita-a'zolar, ulardan tashqari a'zo-muxbirlari bor (rivojlanayotgan mamlakatlar uchun). Halqaro standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish uchun qator komissiya va qo'mitalar tashkil etilgan va tasdiqlangan. Bularga:

- Halqaro elektrotexnika komissiyasi (MEK) tibbiyot elektrotexnika vositalarining havfsizligini belgilab beradigan standartlarni ishlab chiquvchi qo'mita.
- Me'yorlashtirish bo'yicha Yevropa qo'mitasi (YeKN),
- Elektrotexnikaviy me'yorlashtirish bo'yicha Yevropa qo'mitasi (YeKEN),
- Sifatni nazorat qilish bo'yicha Yevropa tashkiloti (YeOKK) va boshqalar kiradi.

MEK va ISO da jami tashkil etilgan:

Tibbiyot mahsulotlarini standartlash bo'yicha 14 texnika qo'mitasi; sekretariatlar - 7 tasini Germaniya, 3 - AQSh, 2 – Buyuk Britaniya, 1-Shvesiya va 1- Daniya olib boradi.

ISO ilk bor 1987y Britaniya standarti 5750 asosida ISO 9000 sifat tizimi bo'yicha halqaro standartini ishlab chiqdi. 1994, 2000 va 2008 yy mazkur standart qayta ko'rib chiqildi va unga standart sifatida emas balki sifat menedjmenti tizimi (SMT) sifatida qaraladigan bo'ldi.

ISONing tashkiliy tizimira**hbar organlar** va. *texnik qo'mitalardan iborat. Rahbar organlarga* General assambleya va kengash kirsa, *texnik qo'mitalarga* texnik raxbar byuro, komitetlar osti va texnik konsultativ guruxlar kiradi.

ISO 9000 seriya qoidalarini 190 tadan ortiq mamlakatlar qabul qilgan. ISO 9000 seriya qoidalari mahsulotning hayotiy davrini barchasini o'z ichiga olib, unda sifatga qo'yiladigan talablar iste'molchining shaxsan ishtirokida ishlab chiqiladi. Sifatni ta'minlashning an'anaviy usullarida sifat bilan bog'liq bo'lgan muammolarni turli xil tuzatishlar kiritish yordamida hal etilar edi. Endilikda mazkur qoidalarga muammolarni yechish bo'yicha talablar kiritildi.

Shuningdek, audit jarayoniga ham o'zgartirishlar kiritildi. Agar avvalari auditorning vazifasi faqatgina sifatning qo'yilgan standartda keltirilgan talablarga mos kelishini tekshirishdan iborat bo'lsa, endilikda ISO standartlarining yangi tahririda SMT tarkibiga sifatni doimiy ravishda mukammallashtirish jarayonini kiritib borish talab etiladigan bo'ldi. Shunday qilib, auditor faqatgina sifatning qo'yilgan standartda keltirilgan talablarga mos kelishini tekshiribgina qolmay, balki olingan natijalarni tahlil etib, doimiy ravishda sifatni oshirib borish ustida ham o'ylashi talab etildi.

Bugungi kunda yangi ISO 15378:2006 hujjat ishlab chiqildi. Mazkur standart farmasevtika sohasi ekspertlari ishtirokida ishlab chiqilgan bo'lib, u sifat menejmenti ISO 9001:2000 va tibbiyot mahsulotlarini ishlab chiqish, ishlab chiqarish va birlamchi o'ram materiallarni yetkazib berish bo'yicha GMP tamoillarini o'z ichiga olgan.

ISO 9000 – 3 ta asosiy standart va turli xil rahbar yo'riqnomalarni o'z ichiga oladi.

- ISO 9000:2005Sifat menejmenti tizimi – Asosiy qoidalar va lug'at;
- ISO 9001:2008Sifat menejmenti tizimi – talablar (sertifikatlashtirish uchun qo'llaniladigan halqaro standart);
- ISO 9004:2009Sifat menejmenti tizimi - faoliyatni yaxshilash bo'yicha takliflar (doimiy yuqori yutuqlarga erishish uchun tashkilot rahbariyati sifat menejmenti tizimidan qanday foydalanish kerakligi ifodalangan).

ISO 9004:2009 da ICHQ10 dan foydalanish takliflari berilgan bo'lib, uning asosida PDCA(Plan-reja,Do-bajar, Check-tekshir va Act - harakat qil (vozdeystvuy)) majmuasi yotibdi.

1.3. GLP asoslari



**WELCOME
GLP**

(GOOD LABORATORY PRACTICES)

Dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari (yoki laboratoriyalar) regional akkreditatsiyadan o'tkazilgan bo'lishi va u tashkiliy-uslubiy, shuningdek ishlab chiqarish kabi faoliyat yurgazadi. Markaz faoliyati bo'yicha litsenziyaga, xodimlari esa akkreditatsiyadan o'tgan bo'lishi kerak. Uning vazifalari SSV tomonidan belgilangan bo'lishi kerak.

Kimyo-farmasevtik, radiofarmasevtik, hayvon va o'simliklardan olingan gormonlar, vitaminlar, ferment preparatlar, antibiotiklar, tashxis qo'yish uchun mo'ljallangan vositalarning davlat nazorati SSV qoshidagi bosh boshqarmasi tomonidan dori vositalarini standartlash va ekspertiza qilish Davlat markazi yoki boshqa akkreditatsiyadan o'tgan Markazlar orqali amalga oshiriladi.

Davlat nazoratidan O'zbekistonda ishlab chiqarilgan va import orqali kelayotgan barcha dori vositalari, tibbiyot texnikasi va tibbiyotda ishlatiladigan mahsulotlar o'tkaziladi.

Dori vositalari sifatining Davlat nazorati quyidagi tartibda olib boriladi:

- dastlabki nazorat;
- keyingi tanlab nazorat o'tkazish;
- arbitraj nazorat.

Dastlabki nazoratdan quyidagi dori vositalari o'tkaziladi:

- O'zRSSV tomonidan birinchi marta tibbiyotda ishlatishga ruxsat etilgan;
- sanoatda birinchi marta seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- birinchi marta yangi texnologiya bo'yicha olingan yangi dozada, dori shaklda va tarkibda seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- sifati yomonlashgani sababli Bosh Boshqarma tomonidan shu nazoratdan o'tkazish talab etilgan dori vositalari.

Ishlab chiqaruvchi korxona yangi dori vositasini ishlab chiqarish haqida bosh Boshqarmaga ma'lum qilib, undan dastlabki nazorat o'tkazish va preparatni qayd etish haqida ruxsatnoma olishi, dastlabki seriyalardan (5 ta dan kam bo'lmagan) namunalar yuborishi kerak.

Seriyalardan dastlabki nazorat uchun namunalar olish ishlab chiqaruvchi korxonadagi nazorat qiluvchi xizmat tomonidan olib boriladi. Namunalar Boshqarmaga tasdiqlangan ro'yxat bo'yicha yuboriladi. In'eksion eritmalar va ko'z tomchilari mavjud instruksiylar talabiga binoan «Mexanicheskie vklyucheniya» ko'rsatkichi bo'yicha tekshirilgan bo'lib, olingan natijalar nazorat tahlil laboratoriyalari tomonidan Boshqarmaning ko'rsatmalariga asosan yozma ravishda keltirilgan bo'lishi kerak, hamma ishlab chiqarilgan dori vositalarining namunalari Boshqarmaga O'zRSSV da qayd etilgan ularning dori moddasi (substansiya), shuningdek ularning sifatini baholovchi hujjat bilan birgalikda taqdim etiladi. Qayd qilish guvohnomasini yoki ruxsatnomasini olmaguncha barcha seriyalab ishlab chiqarilgan dori vositalari sotuvga ruxsat etilmaydi. Dori vositasi sifatida (5 ta seriyadan kam bo'lmagan) me'yoriy hujjat (MX) talablariga javob bergan taqdridagina Boshqarma tomonidan ushbu dori vositasi dastlabki nazoratdan keyingi nazoratga o'tkaziladi. (yozma ravishda "qayd qilish varaqasi").

Agar dori vositasining sifati talabga javob bermasa, u dastlabki nazoratdan yana qayta o'tkaziladi, bunda seriyalar soni Boshqarma tomonidan ko'rsatiladi. Dastlabki nazorat shartnoma asosida ekspertiza markazi tomonidan o'tkaziladi.

Keyingi tanlab o'tkaziladigan nazoratdan barcha seriyalab chiqariladigan dori vositalari o'tkaziladi.

Ushbu nazoratdan o'tkazish uchun namunalar ishlab chiqaruvchi korxonaning sifatini baholovchi mutaxassislar tomonidan dori vositasini olishning barcha bosqichlarida, ya'ni xom ashyodan tortib to saqlash jarayonigacha olib boriladi.

Tayyor mahsulot sifatni baholovchi Davlat standarti – Davlat farmakopeyasining "Tabletkalar", "In'eksion dori turlari" va boshqa umumiy maqolalari, shuningdek xususiy me'yoriy hujjatlar (VFM, FM) bo'yicha baholanadi.

Xozirgi kunda sanoatda ishlab chiqarilgan dori vositalari dorixona retsepturasining 95% dan oshig'ini tashkil etib, ularning ishlatilishi yanada oshib bormoqda. Sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining farmasevtik tahlili birinchi navbatda ishlab chiqaruvchi korxonaning NTB (nazorat texnik bo'limi (OTK)) da, keyinchalik NTL (nazorat tahlil laboratoriyalarda (KAL)) olib boriladi.

Sanoatda ishlab chiqariladigan dori shakllari, individual dori moddalardan farq etib, ular ko'p komponentli, ya'ni ta'sir etuvchi moddalar bitta bo'lmay, bir nechta, shuningdek ular tarkibida to'ldiruvchilar – shakar, kraxmal, talk, glyukoza, natriy gidrokarbonat va boshqalar ham bo'lishi mumkin. To'ldiruvchilar indifferent bo'ladilar, ammo ularning fiziko-kimyoviy xossalari tanlangan tahlil usuliga, dori vositasining turg'unligiga, tashqi ko'rinishiga, saqlanishiga ta'sir etishi mumkin. Shuning uchun sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining tahlil usullarini tanlash nixoyatda katta ahamiyatga ega va bunda ushbu dori vositasi tarkibiga kirgan har bir dori moddaning fizikaviy-kimyoviy xususiyatlari e'tiborga olinishi kerak.

Namunalar ushbu korxonaning nazorat qiluvchi xizmati va Boshqarmaning (farminspeksiya) vakillari bilan birgalikda olinadi. Namunalarni shuningdek Boshqarmaning ko'rsatmasiga binoan boshqa korxonalarning vakillari bilan birgalikda ham (davolash korxonalari, dorixonalar) olish mumkin.

Namunalar qadoqlangan birliklar bo'yicha tashqi ko'rikdan (qadog'i va yorlig'i buzilmagan) o'tgandan so'ng 3 ta bosqichda olinadi:

- 1-bosqich: qadoqlangan o'ramlardan (yashik, qop, korobka va b.) birlik olish;
- 2-bosqich: o'ramlar ichidagi qadoqlangan (flakon, banka, korobka va b.) birlik olish;
- 3-bosqich: birlamchi qadoqdagi mahsulotdan namuna olish (ampula, flakon, tub va b.).

Birlamchi qadoqdagi mahsulotning tashqi ko'rinishi tekshirilgandan so'ng sifatni MH asosida sinovlardan o'tkazish maqsadida namuna tahlillar olib borish uchun yetarli miqdorda olinadi.

O'rtacha namuna olish "o'rtacha namuna olish akt"i bilan tugallanadi. Aktda dori vositasining nomi, seriya tartib raqami, dori vositasining tahlil uchun olingan umumiy miqdori ko'rsatilishi shart. Akt SNQB boshlig'i va nazorat-tahlil laboratoriyasi vakili (yoki talabgor) kiritilgan xayot tomonidan tuziladi va imzolanadi.

Namunalar korxonaning xati, o'rtacha namunani olish haqidagi akti hamda ushbu dori vositasining sifatini tasdiqlovchi hujjatlar bilan birgalikda Markazga yuboriladi. Dori vositasining sifati talabga javob bermagan taqdirda Boshqarma ishlab chiqaruvchi korxonaga yozma xulosa va tahlil bayonnomasini taqdim etadi.

Arbitraj nazorat o'tkazish. Dorilar sifati to'g'risida shubha tug'ilib, uni yetkazib beruvchi korxona bilan qabul qilib oluvchi muassasa o'rtasida kelishmovchiliklar bo'lganda arbitraj nazorat o'tkaziladi.

Davlat inspeksiyasi tibbiyot sanoati va farmatsiya birlashmasiga qarashli barcha muassasalarda dori moddalari sifati ustidan nazorat o'tkazishni tashkil qiladi va uning qay darajada yo'lga qo'yganligi, korxonalarning dorilar ishlab chiqarish jarayonida Davlat standartlari, texnik shartlar, Davlat farmakopeyasi va boshqa meyoriy hujjatlar talabiga rioya qilishini tekshirib turadi. Davlat nazorat inspeksiyasi meyoriy hujjati bo'lmagan yoki unda ko'rsatilgan talablarga to'la javob bermagan dori-darmon va tibbiyotga zarur texnika vositalarini ro'yxatdan chiqarish hamda ularni taqiqlash huquqiga ega.

Kirish nazoratidan korxona omborxonasiga kelib tushgan barcha xom ashyo va yordamchi mahsulotlar o'tkaziladi. Ulardan namunalar olinadi. Namunaning bir qismi tahlil uchun ishlatiladi, ikkinchi qismi esa 3 yildan kam bo'lmagan muddatda saqlanadi. Yordamchi mahsulotlar 3 yil saqlanadi.

Tahlil natijalari ijobiy bo'lgan taqdirda material-texnik ta'minoti bo'limiga xom ashyoni ishlab chiqarish bo'limiga o'tkazish uchun ruxsat beriladi. Bunda xom ashyoni "ishlatish mumkinligi to'g'risida xabar xati" rasmiylashtiriladi.

Agar tahlillar natijasi salbiy bo'lsa SNQB ga xabar beriladi, SNQB "talablarga javob bermasligi to'g'risida xabar xati" rasmiylashtiradi va xom ashyo seriyasi "yaroqsiz" deb yorliqlanadi. Yaroqsiz deb topilgan mahsulotga akt tuziladi va uni buyurtmachi, ta'minlovchi va arbitraj nazorati vakillari imzolaydilar.

Bosqichma-bosqich (operatsion) korxona ichidagi nazoratini o'tkazish tartibi. Mazkur nazorat ishlab chiqarish tarkibiga kirib, u jarayonni nazorat etish va kerak bo'lganda ishlab chiqarish parametrlarini tuzatish uchun mo'ljallangan jarayondir. Bosqichma-bosqich korxona ichidagi nazorat ishlab chiqarish reglamentiga texnologik jarayonlarning mosligini tekshirish va parametrlardan chetlanishlarni o'z vaqtida aniqlashni amalga oshiradi.

Tanlab nazoratni o'tkazishda quyidagi vasifalar amalga oshiriladi:

- me'yoriy hujjat talablariga uskunalar tavsifi va nazorat-o'lchov apparatlarining mos kelishi;

- texnologik jarayonlarning rioya etilishi va oraliq mahsulotlarning sifati;
- texnik hujjat talablariga xom ashyo va yordamchi mahsulotlarning mos kelishi;
- ish joylarida me'yoriy hujjatlarning mavjudligi va ularning xolati;
- ish joylari va sexlarning sanitar xolatlari.

Mazkur nazorat bevosita ishlab chiqarish sexlarida sex xodimlari, kerak bo'lsa sex yoki uchastka boshlig'i ishtirokida olib boriladi.

Nazoratlarning yana bir turi bu xodimlar nazoratidir. Bunda ularning belgilangan talab asosida ishlab chiqarishdagi o'z kasbiga mosligi, gigienasi, texnologik kiymini kiya olish va undan foydalana olishi kabi tomonlari nazorat etiladi.

Xodimlarning kvalifikatsiyasiga qo'yilgan talablar korxonalarda ishlab chiqilgan kasbiy yo'riqnomalarda, gigienik talablar esa korxonadagi ichki farmoyishlarda belgilangan bo'ladi va ular xodimlarga yetkaziladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalari muomalasi sohasida hujjatlarni tartibga solish bo'yicha Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti roli
2. Dori vositalari sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. GMP qoidalari

3. GMP talablari asosida ishlab chiqarishning qat'iy nizomlari
4. Dori vositalari sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. ICH tavsiyalari
5. tayyor mahsulot va yangi substansiyalarning turg'unligini o'rganishda ICH tavsiyalari
6. Dori vositalari sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. ISO talablari
7. Farmasevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi-PIC
8. Farmasevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etishni muvofiqlashtirish bo'limi va uning vazifalari

Adabiyotlar

14. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles//WHO Technical Report Series No. 986, 2014. – 135 p.
15. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
16. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. Renewal// Dir/75/318/EEC/- 2010.- 35 P.
17. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use. Renewal.- Geneva. 2010.- 25 P.
Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.

1-2. Mavzu: Validatsiya moduliga kirish, terminalogia, validatsiyalovchi mutaxassis vazifalari

Laboratoriya ishining batafsil rejası:

1. O'zDSt 2733-2013 – YAxshi ishlab chiqarish amaliyoti talablarini o'rganish.
2. Evropa Ittifoqi GMP va O'zbekiston Respublikasi O'zDSt 2733-2013 – YAxshi ishlab chiqarish talablarini o'rganish
3. JSST, ICH, FDA, EMEA, ISO 9001, PIC/S – xalqaro tashkilotlarning dori vositalarini sifatini ta'minlashdagi ahamiyati. Ularning maqsad va vazifalari.

Maqsadi: Sifat, standartizatsiya va sertifikatsiya yo'nalishi talabalarini dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida validatsiyaga qo'yilgan talablar, validatsiyaning boshqaruv asoslari, Xalqaro tashkilotlarning talablari bo'yicha bilim berish.

Kutilayotgan natija: Talabalar xalqaro standartlarning dori vositalarini sifatini ta'minlashda talablari. GMP standartining talabi va tashkil topgan qismlarini aniq bilishi kutiladi. Talabalar O'zbekiston Respublikasi milliy standarti va xalqaro standartlar bilan o'xshash va farqli tomonlarni bilishi shart.

Asosiy matn: Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi bo'yicha tushuncha va ular asosida foydalaniladigan xalqaro metodik materiallar (JSST, ICH, FDA, EMEA, ISO 9001, PIC/S). Dori vositalarini sifatini ta'minlashda Jahon Sog'liqni saqlash tashkiloti, ICH, xalqaro standartlash tashkiloti, FDA (Food and drug administration) kabi xalqaro tashkilotlarning metodik materiallari. Dori vositalarini sifatini ta'minlovchi hujjatlar. Validatsiya jarayoni.

Validatsiya sifatni nazorat qilish va ta'minlash sistemasining asosiy qismi bo'lib, u aniq izox berish ma'nosini beradi yoki rasmiylashtirilgan tekshirish ma'lumotlari to'la keltirilgan xulosa (tadbir) dir.

U – yuqori darajada ishonchni ta'minlovchi hujjatlashtirilgan tadbir bo'lib, bunda aniq usul, jarayon yoki sistema oldindan belgilab qo'yilgan mezonlarga mos keluvchi natijalarni beradi.

Validatsiya (lot. validus – to'g'ri) – tanlab olingan jarayon, usul yoki tizim avvaldan belgilangan me'yoriy hujjatga mos kelishi haqida yuqori darajadagi ishonchli ma'lumotlar olishni ta'minlaydigan hujjatlashtirilgan tekshiruv jarayoni.

Validatsiyadan o'tishi lozim bo'lgan ob'ektlar:

- texnologik jarayonlar;
- analitik usullar;
- jihozlarni tozalash jarayonlari;
- xonalarni sanitar tozalash jarayonlari;
- texnologik va laboratoriya jihozlari;
- tayyor mahsulot va yarim tayyor mahsulot sifatiga ta'sir etuvchi muxandislik sistemalari;
- toza xonalar va chegaralar, sovuq xonalar;
- ishlab chiqarish jarayoni va nazorat qilish bilan bog'liq bo'lgan kompyuter sistemalari.

«Kvalifikatsiya» atamasi US PMA (Pharmaceutical Manufactures Association) tomonidan CSVS (Computer system Validation Committee) hamkorligida kiritilgan bo'lib, o'z ichiga IQ, OQ, PQ kabi tushunchalarni olgan.

Keyinchalik, 1995 yilda (Pharmaceutical Analytical Science Group) tomonidan DQ atamasi kiritilgan.

«Validatsiya» atamasi turli xil tasdiqlovchi hujjatlar, spesifikasiyalar, qoidalar va boshqa me'yorlar to'g'riligini tekshirish jarayonini keng miqyosda tushuntiradi.

«Kvalifikatsiya» esa validatsiya jarayonining bir qismi bo'lib, har doim ma'lum mahsulot, tovar, personal, xizmat va boshqalarga tegishlidir. «Kvalifikatsiya» atamasi ba'zi hollarda «Validatsiya» atamasi bilan uyg'unlashib ketadi. Shuning uchun bir narsaning «Kvalifikatsiya»si validatsiya jarayonining bir qismi ekanligiga qaramasdan, bu atamalarning ma'nosi ko'p hollarda bir xil deb qabul qilinadi.

Laboratoriya mavzusining mazmuni ushbu O'quv uslubiy majmuaning ma'ruza qismida to'liq yoritilgan.

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

Talabalarga O'zDSt 2733-2013, Evropa Ittifoqi GMP standartlari tarqatiladi. Talabalar individual ravishda 1 para davomida standartlarning tarkibiy qismlari bilan tanishib chiqishadi. Natijalarni bayonnoma daftariga jadval ko'rinishadi rasmiylashtirishadi. 2 para davomida gurux o'qituvchisi talabalar bilan muxokama o'tkazadi. Muxokama davomida gurux o'qituvchisi talabalarning boshqaruv standartlarning dori vositalarini sifatini ta'minlashda qo'yilgan talablari bo'yicha olgan ma'lumotini tekshiriladi.

Ushbu mavzu Sifat, standartizatsiya va sertifikatizatsiya talabalari uchun birinchi laboratoriya darsi bo'lgani uchun dars muxokama tarzida o'tkaziladi.

O'zDSt 2733-2013, Evropa Ittifoqi GMP xamda Rossiya, Kozog'iston va Belorussiya Bojxona Ittifoqi GMP elektron kitob tarzida tarqatiladi.

Uyga vazifa: Analitik usul validatsiyasi. Titrimetrik usullar. Nitritometrik usul validatsiyasi (aniqlilik, xususiylik, chiziqlilik)

Xavfsizlik choralari: ushbu laboratoriya darsini olib borish davomida xavfli jarayonlar kelib chiqishi kutilmaydi.

Nazorat savollari:

1. O'zDSt 2733-2013 – YAxshi ishlab chiqarish amaliyoti talablari nimadan iborat?
2. Milliy standart necha qismdan iborat?
3. Dori vositalarini validatsiyasi standartning qaysi bo'limida yoritilgan?
4. Evropa Ittifoqi GMP, Rossiya, Kozog'iston va Belorussiya Bojxona Ittifoqi GMP va O'zbekiston Respublikasi O'zDSt 2733-2013 – YAxshi ishlab chiqarish talablarini o'xshash va farqli tomonlari nimadan iborat?
5. Evropa Ittifoqi GMP necha bo'lim va ilovalardan tashkil topgan?
6. JSST, ICH, FDA, EMEA, ISO 9001, PIC/S – xalqaro tashkilotlarning dori vositalarini sifatini ta'minlashdagi ahamiyati? Xar bir tashkilotni to'liq nomi va maqsad va vazifalarini ayting?

Keys – 1: Tojikiston Respublikasi ishlab chiqaruvchisi o'z dori vositasini “Seftriakson” in’eksiya uchun kukun 1,0 g O‘zbekiston Boshqaruv organiga Evropaning xususiy tashkiloti tomonidan olingan GMP sertifikatini taqdim qilgan va ushbu xujjat O‘zbekiston Boshqaruv organi tomonidan rad qilindi. Ushbu xolatning echimi va sababini toping?

Keys echimini bajarish tartibi:

1. Taqdim qilingan GMP xujjatini o‘rganish.
2. Sertifikatga berilgan tartib raqamni Onlayn rejimda tekshirish
3. Tojikiston Respublikasi Boshqaruv organing sayti orqali Milliy standartning mavjudligini aniqlash
4. Taqdim qilingan GMP sertifikatni tuzilishi xalqaro talablarga mos kelishini o‘rganish

Javob: Dori vositalarini O‘zbekiston Respublikasida qayd qilish uchun Tojikiston Respublikasi boshqaruv organi tomonidan berilgan GMP sertifikat taqdim etilishi shart.

Adabiyotlar:

1. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
2. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесены Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.
4. Руководство правила для производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного назначения Таможенного Союза (правилана для управления производственной практики– Good Manufacturing Practice – GMP)- – М.: Remedium, 2012. – 264 с.
5. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
6. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.
7. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology// Dir/75/318/EEC/- 1994.
8. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use.- Geneva. 1996

3-4 Mavzu. Validatsiyaning hujjatlar to'plami. Standart operatsion jarayonlar tuzish

Laboratoriya ishining batafsil rejas:

1. Spesifikatsiyalar
2. Speziyafikatsiyalarning chetlanishlari

Tayanch iboralar: Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida ke rak bo'lgan xujjatlar to'plami. SOPlar, master plan tuzish va uning ahamiyati. Olingan natijalar asosida bayonnomalar rasmiylashtirish.

2. Spesifikatsiyalar

GMP qoidalarida ishlab chiqarishda foydalanadigan hujjatlar turi belgilangan bo'lib, ularga sanoat reglamenti, texnologik instruksiya va qadoqlash bo'yicha instruksiya, seriya uchun bayonnoma, turli boshqa instruksiyalar, usullar, standart operatsion jarayonlar va spetsifikatsiyalar kiradi.

Spetsifikatsiya (specification) ishlab chiqarishda foydalanadigan yoki olinadigan mahsulot va materiallarga qo'yilgan talablarni saqlovchi hujjat bo'lib, u dori vositasining sifatini baholash uchun asos bo'lib xisoblanadi.

Spetsifikatsiyalar quyidagi material va mahsulotlar uchun ishlab chiqiladi:

- dastlabki, yordamchi va qadoqlash uchun mo'ljallangan materiallar;
- oraliq mahsulot;
- tayyor mahsulot.

Spetsifikatsiyalarda ko'rsatiladi:

- mahsulot (material) nomi, ishlab chiqarishning ichki ichki xos raqamiga havolasi bilan;
- farmakopeya maqolasi yoki boshqa me'yoriy hujjatga havola;
- mahsulot (material) ning asosiy xususiyatlari;
- tahlillar olib borish va namunalarni olish tartibi (tahlil usuliga havola);
- saqlash sharoiti va ehtiyotkorlik choralari (instruksiyaga ko'rsatma);

1. saqlanish muddati va takroriy tahlillar vaqti va b. ma'lumotlar.

Maqsadi: Sifat, standartizatsiya va sertifikatizatsiya yo'nalishi talabalarini titrimetrik usullardan – nitritometriya usuli erdamida dori moddalarining miqdoriy taxlilini validatsion parametrlarini belgilashb ularni aniqlash tartibini o'rgatish. Olingan natijalarga to'g'ri baxo berishni o'rgatish

Kutilayotgan natija: talabalar titrimetrik usulida dori moddalarining miqdoriy taxlilini validatsion parametrlarini aniqlash tartibini o'rganishi kutilmoqda.

Asosiy matn:

Xususiylik. Analitik uslubning xususiyligi isbotlangan xisoblanadi, qachonki plattsebo komponentlar (masalan vitaminlar aralashmasini eritish maqsadida qo'shilgan erituvchi yoki vitaminlarni eritish uchun qo'shilgan o'simlik moylari) va turli yot aralashmalar talab etilgan aniqlik doirasida olingan natijalarni noto'g'ri talqin qilishga sabab bo'lmasligi kerak¹⁴. Bazibir asosiy ma'lumotga arzimagan ta'sir o'tkazishi mumkin bo'lgan aralashmalar ta'siri e'tiborga olinmaydi. Agar sintez natijasida substantsiyadagi xususiy yot aralashmaning miqdori 0.1% bo'lsa, u miqdoriy tahlil natijasiga amalda ta'sir etmaydi. Shunga qaramasdan substantsiya tegishli talab darajasida tozalikka ega bo'lishi, yangi texnologik jarayon texnik yot aralashmalarining talab darajasidan yuqori bo'lmasligiga kafolat berishi kerak. Agar qo'llanilayotgan uslub yot qo'shimchalarining to'la ajralishiga imkon bermasa, substantsiyaning tozaligini nazorat qilish uchun ayrim tahlil usuli ishlab chiqish kerak bo'ladi.

Uslubning xususiyligi substantsiyaning, qo'zg'aluvchan fazaning, erituvchining, plattseboning va boshqa yot aralashmalarining xromatogrammalarini olish bilan isbotlanadi. Yot aralashmalar bo'lmagan taqdirda boshqa maqsadlarda olingan xromatogrammalardan (stabilligini aniqlash maqsadida) ham xususiylik tavsifini baholash uchun foydalanish mumkin.

b) Chiziqlilik

¹⁴Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с.

Tanlab olingan qo'llanish diapazonida tekshiriluvchi modda eritmasining konsentratsiyasi bilan detektor ko'rsatkichi (javob omili) orasidagi nisbatlarning to'g'ri proporsional bog'liqlikda ekanligi uslubning chiziqliligini aniqlash orqali isbotlanadi.

Uslubning chiziqliligiga tekshiriluvchi eritmadagi moddaning konsentratsiyasi 8^0 - 12^0 gacha bo'lgan xolatlarda aniqlanadi.

Bunda kamida 5 xil konsentratsiyalardagi eritmalar o'lchanib, xar-bir tahlil uchun bir nechta qiymatning o'rtacha arifmetik miqdoridan foydalaniladi. Eritmaning konsentratsiyasi bilan detektor signali orasidagi munosabatning chiziqliligi qulay regression tenglama (masalan kichik kvadratlar usuli) yordamida baholanadi. Usul chiziqligining tavsifi korelyatsiya koeffitsienti, to'g'ri chiziqning og'ishi va ordinat o'qidagi bo'lak kattaligi bilan ifodalanadi. Chiziqlilikni baholashda qo'shimcha ma'lumot sifatida grafik tasvir va olingan qiymatlarning regression chizig'idan ham foydalanish mumkin.

Agar „miqdorini aniqlash“ ko'rsatkichining nazorati uchun bitta nuqta bo'yicha kalibrlash ko'zda tutilgan bo'lsa ordinat o'qidagi ishonchlilik diapazon bo'lagi nul nuqtadan o'tishi kerak. Bunday xolatlarda „ishlab chiqaruvchi“ firma usulning chiziqliligini 10%dan 120% oralig'idagi konsentratsiyada baxolaydi. Chiziqlilik funktsiyasi bilan bir qatorda detektorlarning ma'lum turi uchun boshqa matematik bog'liqlik ko'rsatilishi ham mumkin va bunda kalibrlash nuqtalari tegishli tanlab olinadi.

g) to'g'rilik

Miqdoriy tahlil uchun analitik uslubning to'g'riligini aniqlash quyida bayon etilgan tartibda amalga oshiriladi:

- maxsulot 1 usulda 5 marta o'lchash amalga oshiriladi. Olingan natija metrologik xarakteristikasi o'rganiladi va usulning o'rtacha nisbiy xatoligi aniqlanadi.

Laboratoriya mavzusining mazmuni ushbu O'quv uslubiy majmuaning ma'ruza qismida to'liq yoritilgan.

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidolari:

Talabalar 3 guruxga bo'linadi. Xar bir gurux ga dori moddasi tarqatiladi – norsulfazol, novokain, anestezin va uning normativ xujjati tarqatiladi. Xar maxsulotning nitritometrik usulda miqdoriy taxlil usuli beriladi. Xar gurux uzi validatsion gurux raxbarini tayinlaydi. Talabalar usulning validatsion parametrlari bo'lgan xususiylik, chiziqlilik va aniqlilikni aniqlashni bajarish tartibini avval bayonnoma daftariga to'liq eritadi. Talaba tomonidan ezilgan validatsion ishni bajarish tartibi gurux raxbari tomonidan tekshiriladi. So'ng talaba ishni bajarishni boshlaydi. Olingan natijalar daftarga rasmiylashtiriladi va tegishli xulosalar beriladi. Laboratoriya darsi davomida gurux o'qituvchisi doimiy ravishda talabalarni nazorat qiladi va olib borayotgan ish yuzasidan muxokama tarzida tekshiradi.

Uyga vazifa: Analitik usul validatsiyasi. Titrimetrik usullar. Nitritometrik usul validatsiyasi (qaytaruvchanlik, sezgirlik, korrelyatsion koeffitsient xisoblash)

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo'llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafiga temperature 110-140 S daquriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriyaishinibajarishjarayonidaquyidagiasbobuskunalarqo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalarvaanalitikvatexniktarozilar.

Nazorat savollari:

1. Norsulfazol kimeviy strukturasi jixatidan qaysi guruxga kiradi
2. Anestezin kimeviy strukturasi jixatidan qaysi guruxga kiradi
3. Novokain kimeviy strukturasi jixatidan qaysi guruxga kiradi
4. Miqdoriy taxlil usulining kimeviy reaksiya tenglamasini keltiring
5. Usulning aniqliligi, xususiyligi va chiziqliligin aniqlash tartibi qanday?
6. Xar validatsion parametрни to'g'ri bajarilganligi qaysi metrologik qiymat orqali belgilanadi?

Keys – 2: Talaba usulning aniqligini aniqlash davomida usulning o'rtacha nisbiy xatoligi 3,5 % tashkil qildi. Ushbu validatsion parametр natijasi talabga javob beradimi?

Javob: Tugri. Usuling o'rtacha nisbiy xatoligi 5% gacha bo'lishi kerak.

Adabiyotlar:

1. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесены Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.
4. Руководство правила для производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного назначения Таможенного Союза (правила для управления производственной практики– Good Manufacturing Practice – GMP)- – М.: Remedium, 2012. – 264 с.
5. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
6. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.
7. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology// Dir/75/318/EEC/- 1994.
8. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use.- Geneva. 1996

5-6 Mavzu: Validatsion plan

Laboratoriya ishining batafsil rejasi:

Nazariy qism:

Validatsion plan - strategik hujjat bo'lib, unda nima qilish kerakligi, yondashuv ko'lam, tekshirish tadbirlari jadvali va bajarilishi kerak bo'lgan vazifalar ko'rsatilishi kerak. Rejada har bir tasdiqlash faoliyatini kim bajarishi mas'ul ekanligini ham ko'rsatishi kerak.

OST 42-510-98 tarmoq standartiga ko'ra validatsiyaning asosiy elementlari quydagilardan iborat:

- Asosiy va yordamchi texnologik uskunalarni shu jumladan kompyuter tizimlarining ishlashi va o'rnatilishini baholash;
- Texnologik jarayon o'lchamlari va shartlarini baholash
- Jarayonda yo'l qo'yish mumkin bo'lgan chetlanishlar meyorini baholash;
- Tahlil usulini baholash;
- Texnologik jarayonini attestatsiyalovchi xisobotlar va bayonnomalar tuzish;

Bu elementlarining atroflicha bayoni MU 64-04-001-2002 xujjatida keltirilgan bo'lib, unda quyidagilar bayon etilgan.

- Dizayn kvalifikatsiyasi
- Uskunalar o'rnatish (montaj) kvalifikatsiyasi
- Faoliyat olib borish (funktsionirovanie)
- Ishlatish (ekspluatatsiya) kvalifikatsiyasi
- Validatsiya jarayon kvalifikatsiyasi
- Analitik usullar validatsiyasi
- Tozalash validatsiyasi
- Kompyuter tizim validatsiyasi

Validatsiyalash turli bosqichlarni puxta tayyorgarlik ko'rish va rejalashtirishni talab etadi. Bundan tashqari bajarilishi lozim bo'lgan ishlar amaldagi me'yoriy xujjatga ko'ra tegishli ketma-ketlikda bajarilishi ko'zda tutiladi.

Dizayn kvalifikatsiyasi 42-510 (GMP) tarmoq standartiga ko'ra amalga oshirilib, buning uchun ishlab chiqarish korxonasiga sotib olinadigan uskunalar, binoning tuzilishi, muxandislik tizimi spetsifikatsiya ishlab chiqadi, ya'ni tegishli loyixa yoki texnik xujjat tayyorlaydi.

Montaj kvalifikatsiyasi texnologik va laboratoriya uskunasi o'rnatilishni, muxandislik tizimi, "toza" xonalar tikshiriladi. So'ng faoliyat olib borish kvalifikatsiyasi o'tkaziladi. Bunda texnologik va laboratoriya jixozlari, muxandislik tizimi, "toza xonalarning" jixozlanishi o'rganiladi. GQ jixozlar xususiy statik aspektlarni, OQ-qisqa muddatli sinovlarning xususiy dinamik tavsifi bilan, PQ - uzoq muddatli sinovlarning xususiy dinamik tavsifini amalga oshiradi. Havo bilan taminlash, suv bilan taminlash, bug' bilan taminlash va ishlab chiqarish kritik operatsiyalarni bajaruvchi yordamchi uskunalar, masalan avtoklavlar, quritish javonlari depirogeneratsiya uskunolari (quruq qizdirish shkaflari, tunnelar) yoki liofilash uskunolari kvalifikatsiya, faoliyat yuritish va ekspluatatsiya kabilarda o'tkaziladi.

Ekspluatatsiya kvalifikatsiyasi quyidagi tizim kategoriyalari va uskunalar uchun majburiydir.

Tizimlar	Uskunalar
Havo berish Siqilgan havo berish "toza bug" tizimi Bug' berish tizimi Tozalangan suv olish va uzatish tizimi In'eksion suv olish va uzatish tizimi	Avtoklavlar Depirogenlash shkaflari yoki tunnel Plofenizatorlar Sentrifugal

Jarayon validatsiyasi berilgan vazifalarning bajarilishi doimiyligini (berilgan o'lchamlarni bajarilishini) xujjatlashtirilgan tasdig'ini olish maqsadida amalga oshiriladi.

Shunday qilib OSt 42-510-98 tarmoq stardarti bo'yicha asosiy va yordamchi texnologik qurilmalar va montajni baholash kvalifikatsiyalashning turli bosqichidan iborat.

Validatsiya o'tkazishning umumiy chizmasi (MU 64-04-001-2002)

Validatsiyalash ob'ekti	Dastlabki bosqich	Asosiy bosqich
Analitik usullar	JQ va DQ bosqichida laboratoriya uskunasi kvalifikatsiyasi	Farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullar validatsiyasi
Texnologik jarayon	JQ, DQ va RQ bosqichlari kvalifikatsiyasi	Har bir jarayonni validatsiyalash (RV-validatsion bayonnomani tuzish)
Qo'shimcha jarayonlar (tozalash, sanitar ishlov berish)	Tozalash va boshqa jarayonlarni validatsiyalash	Har bir jarayonni validatsiyalash (RV-validatsion bayonnomani tuzish)
Muxandislik tizimini (toza havo, suv, bug', inert gaz, siqilgan havo bilan ta'minlash)	Tizimning ayrim elementlarni kvalifikatsiyalash (masalan kritik zonalar, filtrlar, kompter tizimi)	Tizimning JQ, DQ va RQ kvalifikatsiyasi
Ishlab chiqarish va laboratoriya xonalar ("toza" bino va "sovuq" xona zonolari)	JQ osqichi kvalifikatsiyasi	Binoning jixozlangan xolatida kvalifikatsiya (DQ va RQ)

Farmatsevtik korxona samarali validatsiya jarayonini o'tkazishi uchun quyidagi tadbirlarni bajarishi lozim:

- ishlab chiqarish jarayonini ifodalovchi xujjatlarni to'laligicha tayyorlash
- uskunalaruchun tegishli talablar qo'yish (tizimlar, binolaruchun) vaularni shu talablar asosida sotib olish

-uskunalarini tegishli talablarga ko'ra o'rnatish (muxandislik tizimlari va binolar) va ularni ishga tushirish

- validatsiyalanuvchi jarayonni puxta o'rganishva monitoring uchun kerakli natijalar olishni belgilash

Farmatsevtik korxona vaziyatga qarab validatsiyaning quydagi sanab o'tilgan turlaridan birini tanlash mumkin.

Validatsiya bosh rejasi (VMP) farmatsevtika korxonasining hujjatlarida muhim o'rin tutadi. Ushbu hujjat har doim auditorlar va (yoki) inspektorlarning e'tiboriga tushadi. Nafaqat me'yoriy hujjatlarga muvofiqlik darajasi, balki resurslarni rejalashtirish samaradorligi ham uni tayyorlash sifatiga va joriy dolzarbligiga bog'liq.

VMP kompilyatsiya qilish zarurati bilan bog'liq talablar faqat GMP qoidalarida ko'rsatilgan. Biroq, faoliyati YaIM qoidalarini bilan tartibga solinadigan tashkilotlar uchun u ham foydali bo'lishi mumkin - masalan, ombor va transport infratuzilmasini malaka va/yoki tasdiqlash jarayonlarini rejalashtirish va boshqarish uchun. Bu ISO 9001, ISO 13485 va ISO 17025 qoidalariga muvofiq faoliyat yurituvchi tashkilotlar uchun ham xuddi shunday amal qiladi.

Malaka va tasdiqlash jarayonlari - bu bir kishining emas, balki turli xil mutaxassislar guruhlarining o'zaro ta'sirini talab qiladigan faoliyat. Shunga ko'ra, birinchi navbatda, ularning ishlarini tashkil qilish va rejalashtirish kerak. Shuning uchun Validatsiya bosh rejasi (VMP) kerak.

An'anaviy ma'noda, VMP - bu tashkilotning malaka va/yoki tekshirish talablariga muvofiqligini ta'minlash va ishlab chiqarish tizimlarining amal qilish holatini saqlab qolish strategiyasi. Bu "loyiha qoidalarini" ning bir turi.

VMP barcha malaka va (yoki) tasdiqlash faoliyatining tuzilgan tavsifini o'z ichiga oladi. U maqsadlar va yo'nalishlar bo'yicha konsensusga asoslanadi, qo'yilgan maqsadlarga erishish hajmi, ketma-ketligi, resurslari va mexanizmlarini belgilaydi.

VMP uchun javobgarlik ko'pgina hollarda, VMPni tuzish va o'z vaqtida yangilash uchun javobgarlik malaka va (yoki) tasdiqlash menejerlariga yuklanadi. Shu bilan birga, modellar VMP Sifatni Kafolat Departamenti (QA) mas'uliyati ostida bo'lganda va tasdiqlash bo'limi ishlab chiqarish menejeriga bo'ysunadigan va shunga mos ravishda rejalashtirishning 2 va 3-darajali tekshirish ishlari uchun javobgar bo'lganida ma'lum. . Hatto VMPni tuzish va dolzarbligini saqlash uchun alohida mutaxassislar guruhi (bo'limi) ajratilgan korxonalar mavjud va bu ishni butunlay tashqi maslahatchilar va (yoki) pudratchilarga (outsorsing) ishonib topshiradiganlar ham bor.

VMP tuzilishi shuningdek, VMP tuzilishi bo'yicha qat'iy va belgilangan qoidalar yo'q. VMPning mazmuni, formati va tafsilotlari darajasi korxonadan korxonaga farq qiladi va ko'p jihatdan malaka va (yoki) tasdiqlash uchun belgilangan

korxona faoliyatining tabiati (masalan, ichki ishlab chiqarish yoki shartnoma asosida ishlab chiqarish);

uni tayyorlash uchun mas'ul bo'lgan mutaxassislarning yuqori texnologiyali tibbiy asbob-uskunalar haqidagi fikrlari;

korxonani tekshiradigan vakolatli organlarning kutishlari va boshqalar.

Bosqich	Hujjat	Rejalashtirish gorizonti	Davr
1	Validatsion master-plan	Strategik	3-5 yil
2	Validatsion ishlarining taqvimiy rejasi	Taktik	1-2 yil
3	Validatsiya yoki kvalifikatsiya protokollari	Operativ	Aniq obyekt(jihozlar, protseslar)ning validatsiya ishlarini(tajribalar) o'tkazish uchun talab qilinadigan aniq muddat

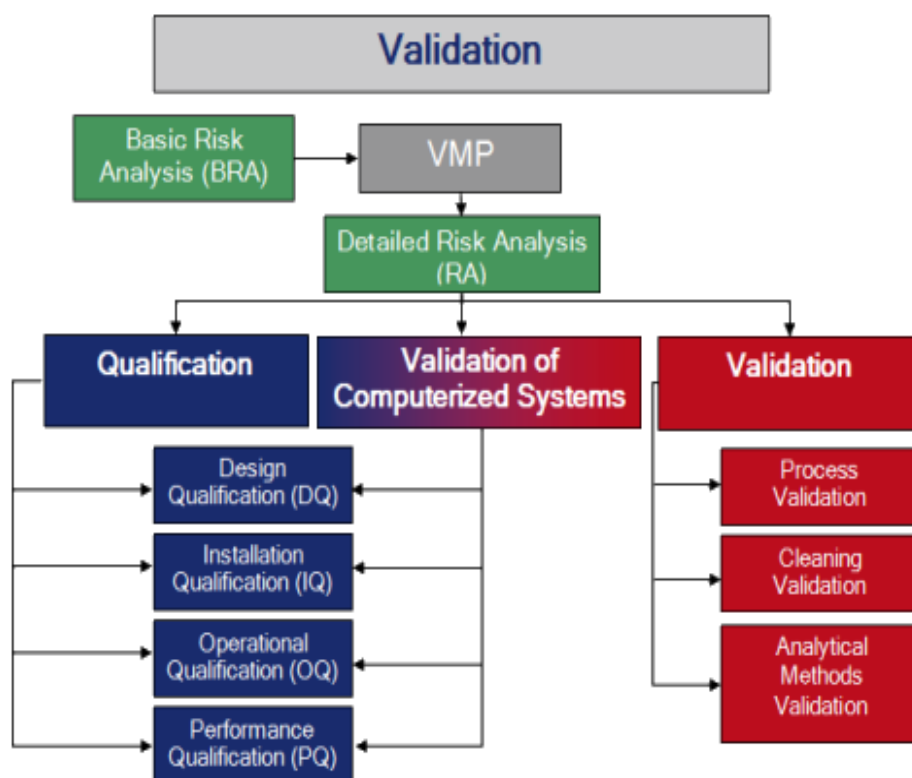
VMP farmatsevtika korxonasi sifat tizimining muhim hujjati bo'lib, GMP/YaIMga muvofiqlik darajasini hamda rahbariyatning malaka va (yoki) tasdiqlashning asosiy tamoyillariga sodiqligini

aks ettiradi. VMPni yaratish oson ish emas, u turli sohalarda yaxshi professional bilimlarni talab qiladi - GMP/YaIM qoidalarini bilish, loyihalarni boshqarish ko'nikmalari va sifat risklarini tahlil qilish, sifat tizimi jarayonlari va boshqalar.

Malaka va tasdiqlash bir martalik tadbir yoki keksalik emas. Shunga ko'ra, VMP ni yangilab turish kerak. Dastlabki maqsadlarga erishilgandan so'ng (dastlabki malaka va tekshirish amalga oshirildi), qiziqarli endigina boshlandi, ya'ni VMP yangilanadi va yana yangilanadi.

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

1. Talabalar 3 guruhga bo'linadi. Har bir guruh farmatsevtik ishlab chiqarish korxonasi misolida sex, laboratoriya va omborxona uchun quyodagi ko'rinishda Validatsion plan tuzib chiqishadi



Uyga vazifa:

Validatsiya o'tkazishning umumiy chizmasi (MU 64-04-001-2002)dan foydalangan holda validatsion plan yaratish

Validatsiyalash ob'ekti	Dastlabki bosqich	Asosiy bosqich
Analitik usullar		
Texnologik jarayon		
Qo'shimcha jarayonlar (tozalash, sanitar ishlov berish)		
Muxandislik tizimini (toza havo, suv, bug', inert gaz, siqilgan havo bilan ta'minlash)		
Ishlab chiqarish va laboratoriya xonalar ("toza" bino va "sovuq" xona zonalari)		

--	--	--

Nazorat savollari:

1. OST 42-510-98 tarmoq standartiga ko'ra validatsiyaning asosiy elementlari nimalardan iborat?
2. Validatsion plan nima?
3. Dizayn kvalifikatsiyasi qanday hollarda qo'llaniladi?
4. Farmatsevtik korxona samarali validatsiya jarayonini o'tkazishi uchun qanday tadbirlarni bajarishi lozim?
5. Validatsiya o'tkazishning umumiy chizmasi bu...

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida o'vqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo'llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140S daquriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Mavzu 7-8. Validatsion protokol. Validatsiya o‘tkazilishi haqida hisobot
Laboratoriya ishining batafsil rejasi:

Nazariy qism:

Validatsion protokol - jarayonni tekshirish (PV) va malaka natijalarini aks ettiruvchi hujjat: dizayn hujjatlari (DQ), o'rnatish (IQ), uskunalar, muhandislik tizimlari (toza xonalar va boshqalar) ning ishlashi (OQ) va ekspluatatsiyasi (PQ)larni o'z ichiga oladi.

Eksperimental tadqiqotlar natijasida olingan ma'lumotlarni tekshirish uchun (usulning yaroqliligini tekshirish va ularni ma'lum chegaraviy-maqсадli qiymatlar bilan taqqoslash uchun) tegishli statistik usullardan (F-test; t-test va sh.k.) foydalanish lozim.

Boshqa ma'lumotlarni olish uchun manbalarga murojaat qilish mumkin.

Usulning validatsiyasi bo'yicha hisobot yetarli isbotlar va tushuntirishlarni o'z ichiga olgan holda tuzilishi lozim. Hisobot usulning qisqacha tavsifini, uning hajmini, mohiyatini (standartni, to'plamni, usulning qaysi maqola asosidaligi va sh.k.), qurilmalar to'g'risidagi ma'lumotni, foydalanilgan kimyoviy moddalar va aralashmalar, agarda mavjud bo'lsa tegishli hujjatlarga havolalar, tadqiqotning kim tomonidan o'tkazilganligi, tadqiqot diapazoni, kontsentratsiya matritsasi va darajasida qo'llaniladigan eksperiment rejasi, rejalashtirilgan / realizatsiya qilingan parametrlar, rejalashtirish va tadqiq etish mobaynidagi muhim kuzatishlar, o'rganilgan parametrlar bo'yicha xulosalar, statistik sinovlar, natijalarni sharhlash. Hisob-kitob masalalari, foydalanilgan resurslar ham qo'shilishi mumkin. Bundan tashqari hisobotning xulosa qismida chegaraviy-maqсадli parametrlar bilan solishtirish tadqiqotlari natijasida belgilangan maqsadga nisbatan muvofiqlik (yaroqlilik) to'g'risidagi arizalar bayonoti ham keltirib o'tiladi. Bundan asosiy maqsad sifatning uzluksizligini, sifatni ichki va tashqi nazorat qilishni rejalashtirishni (kontsentratsiya darajasini va sifat nazoratini o'tkazish davriyligini va sh.k.) ta'minlashdir. Hisobotlarda foydalaniladigan talab darajasidagi ahamiyatli raqamlar ko'rinishidagi barcha ma'lumotlarning taqdim etilishida ehtiyotkor bo'lish maqsadga muvofiq.

Boshqa tomondan esa, verifikatsiya haqidagi hisobotda validatsiya bo'yicha hisobotdagi kabi batafsil yozishga ehtiyoj bo'lmasligi mumkin. Chunki usulning verifikatsiyasining hajmi ancha kichik. Biroq o'rganilayotgan parametrlar, ulardagi statistik sinovlarning, sharhlarning natijalari va natijalarning hisobi verifikatsiya bo'yicha hisobotda keltirib o'tish lozim.

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

Talabalar 2 guruxga bo'linadi. Birinchi guruh farmatsevtik ishlab chiqarish korxonasi laboratoriya uchun quyidagi ko'rinishda validatsion protokol tuzib chiqishadi. 2 guruh nazorat haritasini ush bu protokol asosida to'ldiradi.

	Validatsiya protokoli	Validatsiya davri:
Validatsiya o'tkazilgan joy:	Hujjat kodi:	Validatsiya obyekti:
Validatsiya komissiyasining F.I.Sh	1 2	

Lavozimi	3					
Imzisi	4					
Tashqaridan jalb qilingan ekspertlar						
1.	Maqsad:					
2.	Javobgar ishchi guruh hodimlari:	2.1. 2.2. 2.3.				
3.	Glossariy:					
4.	Meyyoriy hujjatlar:	4.1. 4.2. 4.3.				
5.	Personal hodim uchun tanishuv hujjatlari	Yo'riqnoma №		F.I.Sh.	Muddati	
6.	Material va jihozlar	6.1				
		№	Nomlanishi	Sertifikat №	Tekshirilgan muddati	Keyingi tekshiruv muddati
		1				
		2				

7.	Reaktivlar va standart namunalar haqida ma'lumot (MH, malaka, partiya raqami, chiqarilgan sana, yaroqlilik muddati	7.1. 7.2. 7.3. 7.4	
8.	Validatsiya/kvalifikasiya protseduralari va usullari:	8.1 8.2. 8.3 8.4	
9.	Baholash mezonlari.	Validatsiya parametrlari	Muvofiqlik mezonlari
10	Tekshiruv vaqtidagi iqlim sharoitlari.	10.1. 10.2. 10.3.	
11	Sinov natijalari va testlarni baholash		
12	Aniqlangan og'ishlar/o'zgarishlar va ularni tuzatish choralari.		
13	Sharhlar va tavsiyalar		

	(shu jumladan takroriy rejalashtirilgan tekshirish/kvalifikasiya vaqtlari)			
14	Validatsiya natijalariga asoslangan xulosa.			
		Validatsiya parametrlari	Muvofiqlik mezonlari	Miqdoriy tahlil natijalarfi

Nazorat haritasi

1.1.1.

1.2.1.

1.2.1.

1.2.2.

1.3.1.

1.3.2.

SWOT TAHLILI METODI

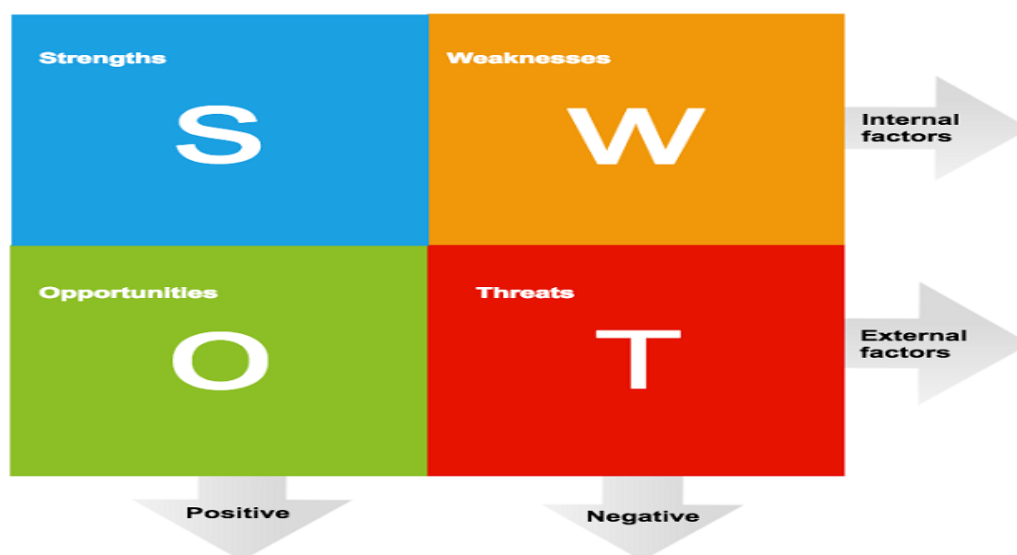
Metodning maqsadi: mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash orqali muammoni hal etish yo'llarni topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga xizmat qiladi. Mazkur metod asosida muammo to'rt yo'nalishda ko'rib chiqib, muhokama qilinadi:

S – (strength) – kuchli tomonlari

W – (weakness) – zaif, kuchsiz tomonlari

O – (opportunitu) – imkoniyatlari

T – (tnreat) – to'siqlar



Adabiyotlar:

1. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003. -187 b.
3. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесены Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.

9-10 Mavzu: Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda qaytariluvchanlik aniqlash (refraktometr, FEK, SF)

Laboratoriya ishining batafsil rejası:

1. Dori vositalarini spektrofotometrik miqdoriy taxlil usullarini validatsiyasi.
2. Dori vositalarini spektrofotometrik usulda miqdoriy taxlilini xar bir validatsion parametrini aniqlash tartibini bayonnoma tarzida rasmiylashtirishi
3. Dori vositalarini spektrofotometrik usulda miqdoriy taxlilini validatsiyasi uchun validatsion gurux tashkil qilish.
4. Validatsion gurux raxbari tomonidan ishni taqsimlash va laboratoriya ishini bajarish
5. Olingan natijalarni xisobot tarzida rasmiylashtiriladi, validatsion gurux raxbariga topshirish va olib borilgan ishlar yuzasida gurux o'qituvchisi tomonidan baxolash.

Maqsadi: Sifat, standartizatsiya va sertifikatsiya yo'nalishi talabalarini titrimetrik usullardan – nitritometriya usuli erdamida dori moddalarining miqdoriy taxlilini validatsion parametrlarini belgilashb ularni aniqlash tartibini o'rgatish. Olingan natijalarga to'g'ri baxo berishni o'rgatish

Kutilayotgan natija: talabalar spektrofotometrik usulida dori moddalarining miqdoriy taxlilini validatsion parametrlarini aniqlash tartibini o'rganishi kutilmoqda.

Asosiy matn:

Fotometrik usullarga tekshiriluvchi eritma tomonidan nurning yutilishiga — absorbsiyasiga asoslangan fotoelektrokolorimetrik va spektrofotometrik usullar kiradi. Bu usullar elektromagnit

nurlanishning tanlab yutilishiga asoslangan bo'lib, bunda molekuladagi yoki iondagi elektronlar holati asosiy ahamiyat kasb etadi.

Har qanday modda tebranish soni (chastotasi) ma'lum bir qiymatga ega bo'lgan elektromagnit nurni yutadi. Elektromagnit nurlanish to'liq va korpuskular xossalarga ega bo'lib, nurlanish va yutilish jarayonlari kvantlar tarzida amalga oshadi:

$$\Delta E = h\nu = h \cdot \frac{c}{\lambda}$$

formulada:

ΔE — nurlanish energiyasining yutilish jarayonidagi o'zgarishi;

h — Plank doimiysi ($6,5 \cdot 10^{-27}$ erg/s);

ν — tebranish soni (chastota);

c — nurning bo'shliqdagi tezligi ($3 \cdot 10^{10}$ sm/s);

λ — to'liq uzunligi.

Tebranish soni gerslar bilan, to'liq uzunligi esa sm, mkm (10^{-6} m), nm (10^{-9} m) va angestremlar ($1\text{\AA} = 10^{-10}$ m) bilan ifodalanadi.

Ba'zan nurlanish to'liq soni bilan ham tavsiflanadi:

$$\nu' = \frac{1}{\lambda} = \frac{1}{c} \cdot \nu$$

ν' nurning 1 sm iga to'g'ri kelgan to'liq soni bo'lib, sm^{-1} larda ifodalanadi. Monoxromatik nurning modda tomonidan yutilish intensivligini nur yutilishining birlashgan qonuni — Buger-Lambert-Ber qonuni orqali tushuntiriladi.

Monoxromatik nur modda (yoki uning eritmasi)ga yo'naltirilganda uning bir qismi kyuveta devorlaridan qaytib, ikkinchi qismi yutilib, uchinchi qismi esa kyuvetadan o'tadi. Agar monoxromatik nurning dastlabki intensivligini J_0 , kyuvetadan qaytgan nur intensivligini J_k , modda tomonidan yutilgan nur intensivligini J_{yu} va eritmadan o'tgan nur intensivligini J bilan belgilasak, $J_0 = J_k + J_{yu} + J$ bo'ladi.

Fotometrik usullarda solishtiriluvchi va tekshiriluvchi eritmalar solingan kyuvetalar bir xil bo'lganligi uchun J_k ni e'tiborga olmasak, $J_0 = J_{yu} + J$ bo'lib, yutilgan nur intensivligi Buger-Lambert-Ber qonuni orqali aniqlanadi:

$$\lg \frac{J_0}{J} = K \cdot C \cdot l, \quad \frac{\lg J_0}{J} = D \quad D = K \cdot C \cdot l$$

$$D = E_{1\%}^{1\text{sm}} \cdot C \cdot l \quad D = \varepsilon \cdot C \cdot l$$

formulalarda:

J_0 — nurning dastlabki intensivligi;

J — eritmadan o'tgan nur intensivligi;

k — yutilish ko'rsatkichi;

D — eritmaning optik zichligi;

$E_{1sm}^{1\%}$ — solishtirma yutilish ko'rsatkichi;

ε — molyar yutilish ko'rsatkichi yoki ekstinksiya koeffitsienti;

l — eritma qatlamining qalinligi;

c — eritmaning konsentratsiyasi.

Nur yutilishining birlashgan qonuni Buger-Lambert va Ber qonunlari asosida keltirib chiqariladi.

Buger-Lambert qonuni numing yutilishini yutuvchi eritmaning qatlam qalinligiga bog'liqligini ifodalaydi.

$$\frac{J}{J_0} = 10^{-k \cdot v} \lg \frac{J_0}{J} = k \cdot v$$

k — yutilish ko'rsatkichi.

Ber qonuni esa nurning yutilishini eritma konsentratsiyasi bilan bog'laydi.

$$k = k \cdot c$$

k — konsentratsiyasi birga teng bo'lgan eritmaning yutilish ko'rsatkichi.

$$\frac{J_0}{J} = 10^{-k \cdot v}; \quad \frac{J_0}{J} = 10^{-k \cdot c \cdot v} (\lg);$$

$$\lg \frac{J_0}{J} = -k \cdot C \cdot v \cdot \lg 10; \quad \lg 10 = 1$$

$$\lg \frac{J_0}{J} = -k \cdot C \cdot v(-1)$$

$$\lg \frac{J_0}{J} = -k \cdot C \cdot v; \quad \lg \frac{J_0}{J} = D$$

$$D = k \cdot C \cdot v$$

Nur yutilishining birlashgan qonuniga ko'ra, eritmaning optik zichligi yutilish ko'rsatkichiga, eritma konsentratsiyasiga va qatlam qalinligiga to'g'ri proporsional.

Fotokolorimetrik va spektrofotometrik usullarning o'xshashlik va farq qiladigan tomonlari quyidagilardan iborat:

O'xshashligi:

- Bu ikkala usul ham absorbsion, ya'ni nur yutilish usullari qatoriga kiradi.
- Bu ikkala usul ham elektron energiyani yutib to'yingan orbitaldan to'yinmagan orbitalga o'tishiga asoslangan.

Farqi:

- Fotokolorimetrik usul rangli eritmalar tomonidan monoxromatik ko'zga ko'rinadigan nurning yutilishiga, spektrofotometrik usul esa rangli va rangsiz eritmalar tomonidan ko'zga ko'rinadigan va ultrabinafsha monoxromatik nurning yutilishiga asoslangan.

Fotokolorimetrik va spektrofotometrik usullardan dori vositalarining chinligini, tozaligini va miqdorini aniqlashda foydalanish mumkin.

Dori vositalarning chinligini aniqlashda spektming ko'zga ko'rinadigan va ultrabinafsha qismidagi spektrofotometrik usul qo'llanilganda ularning spektrdagi yutilish maksimumlariga asoslaniladi. Agar dori moddaning kimyoviy tuzilishidagi xromafor guruhlar o'xshash bo'lsa, ularning yutilish spektrlari ham o'xshash bo'ladi. Masalan, tuzilishida fenil radikalini saqlagan dori moddalar - efedrin, dimedrol, benzilpenitsillin, atropin va boshqalar)ning yutilish spektrida 251, 257 va 263 nm da uchta yutilish maksimumi kuzatilsa, fenol gidroksil guruhi saqlagan dori moddalarning UB-spektrida 280 nm da yutilish maksimumi bo'ladi (adrenalin, izadrin, morfin, estradiol va boshqalar). To'yinmagan yenol guruhi saqlagan steroid tuzilishga ega bo'lgan dori moddalarning UB-spektrida 238 nm da maksimum kuzatiladi (kortizon, gidrokortizon, prednizon, prednizolon va boshqalar). Ko'rsatilgan to'lqin uzunliklarida UB-spektrda yutilish maksimumining bo'lishi moddani to'laligicha tavsiflash uchun yetarli bo'lmasdan, umumiy tushuncha beradi, xolos. Lekin ko'pgina dori moddalarning UB-spektridagi u yoki bu yutilish maksimumidan, shu moddaning chinligini aniqlashda keng foydalaniladi.

Sefaleksinning 0,002% li suvli eritmasini UB-spektrida 260 ± 1 nm da yutilish maksimumi kuzatilsa, sulfapiridazinning 0,001% li 0,1 mol/l natriy gidroksid eritmasida olingan UB-spektrida 230 nm dan 400 nm gacha oraliqda 255 ± 2 nm da yutilish maksimumi kuzatiladi.

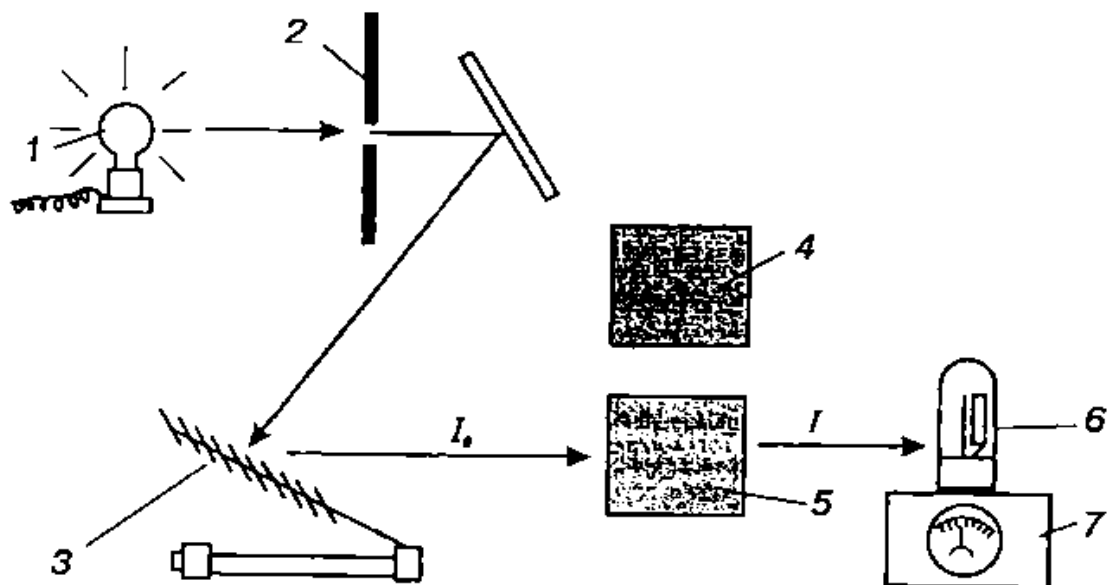
Sianokobalaminning chinligi uning 0,002% li eritmasini UB-spektrida 278 ± 1 nm, 361 ± 1 nm va 548 ± 2 nm dagi yutilish maksimumlari bilan aniqlanadi. Bunda 278 nm dagi maksimum benzimidazol halqasiga, 361 nm dagi maksimum korrin tuzilishdagi oltita to'yinmagan bog'larga, 548 nm dagi yutilish esa kobalt ioniga tegishli.

Ba'zi MTXlarda yutilish maksimumining UB-spektrdagi joyi bilan bir qatorda uning kattaligi ham ko'rsatiladi.

Piridoksin gidroksloridning 0,05% li pH=6,9 bo'lgan fosfat buferidagi eritmasining UB-spektrida 230 nm dan 350 nm oraliq'ida 254 nm va 324 nm da yutilish kattaligi (optik zichligi) 0,18 va 0,35 ga teng bolgan ikkita maksimum bolishi lozim.

Ba'zi hollarda dori moddasining chinligini aniqlashda ikki xil to'lqin uzunligiga mos

keladigan yutilish maksimumlarining nisbatidan foydalaniladi.



Spektrofotometrning tuzilish chizmasi.

1—nur manbai; 2—tirqisli; 3—difraksiya setkasi; 4—solishtiriluvchi eritma; 5—tekshiriluvchi eritma; 6—fotoelement; 7—tok kuchini o'lchovchi qurilma.

Masalan, natriy para-aminosalitsilat uchun uning 0,001% li eritmasida 265 nm — 299 nm da olingan optik zichliklarining nisbati 1,50-1,55 bo'lishi talab qilinadi:

$$\frac{D_{265}}{D_{299}} = 1,50 - 1,55$$

Folikislotasining 0,001% li 0,1 mol/l natriygidroksiddagi eritmasi 256, 283 va 365 nm larda yutilish maksimumi berishiva 256 nm dagi optik zichlik kattaligining 365 nm dagi optik zichlik kattaligiga nisbati 2,8—3,0 bo'lishi talab etiladi.

Ba'zi MTX larda UB-spektrasosidadorimoddaning chinligi aniqlanadigan bo'lsa, standart namunaning ham UB-spektri bir vaqtda, bir xil sharoitda olinib solishtirilishiko'zda tutiladi.

Etinilestradiolning 0,0005% li spirtli eritmasining UB-spektri davabirvaqtningo'zida, bir xil sharoitda olingan standart namunaning UB-spektrida 284 nm da bir xil yutilish kattaligiga ega bo'lgan maksimum bo'lishi lozim. Bu yo'l dori moddaning chinligini aniqlashda eng ishonarli yo'l hisoblanadi. Ammo solishtirish tekshirilayotgan moddaning standart namunasi bilan olib borilishi kerak. Ba'zan ma'lum to'lqin uzunligidagi solishtirma yutilish ko'rsatkichining qiymati aniqlanadi - $E_{1sm}^{1\%}$.

Levomitetinning 0,002% li suvli eritmasida 278 nm dagi solishtirma yutilish ko'rsatkichi 290—305 bo'lishi talab etiladi.

Agar yutilish spektrining tavsifi eritmaning pH ga bog'liq bo'ladigan bo'lsa (barbituratlar,

sulfanilamidlar, fenollar va boshqalar), xususiy farmakopeya maqolasida eritmaning pH i ko'rsatiladi.

Spektrofotometrlar ultrabinafsha va ko'rinuvchi soxadagi spektrlarni o'lchash uchun mo'ljallangan, optik sistemadan tarkib topgan bo'lib 190 dan 780 nm gacha bo'lgan to'lqin uzunlik soxada monoxromatik nurni ajratib, uni namunadan o'tishini va optik zichlikni o'lchovchi uskunada qayd etilishini ta'minlaydi.

Bu uskunalarning asosiy qismlari: nur manbai, dispergirlovchi uskuna (prizma yoki panjara), to'lqin uzunligini ajratuvchi tirqish, namunalar uchun kyuveta, detektor, kiritilgan kuchaytirgichva o'lchov uskunolari.

To'lqin uzunligi shkalasini UB va ko'zga ko'rinadigan

nur soxasida tekshirish.

Uskunaning kalibrovka aniqligi to'lqin uzunligi shkalasi spektral qatori bo'yicha jadvalda keltirilgan vodorod ($H\beta$) spektral chiziqlar yoki deyteriy ($D\beta$) razryadli lampada, simob bug'lari chizig'idan (Hg), kvarts-simobli dugli lampa, xamda golmiy perxlorat (Ho) eritmasining maksimumum nur yutish ko'rsatkichi bo'yicha (spektrofotometrni kalibrovkasi uchun tayyor reaktiv 4% li golmiy oksidini 1,4 M xlorid kislotadagi eritmasidan iborat) aniqlanadi. Ruxsat etilgan chetlanish ultrabinafshada ± 1 nm va ko'rinuvchi soxada ± 3 nm ni tashkil etadi.

To'lqin uzuligi shkalasini tekshirish uchun spektral chiziqlar

241,15 nm (Ho)	404,66 nm (Hg)
253,7 nm (Hg)	435,83 nm (Hg)
287,15 nm (Ho)	486,0 nm (Dbeta)
302,25 nm (Hg)	486,1 nm (Hbeta)
313,16 nm (Hg)	536,3 nm (Ho)
334,15 nm (Hg)	546,07 nm (Hg)
361,5 nm (Ho)	576,96 nm (Hg)
365,48 nm (Hg)	579,07 nm (Hg)

To'lqin uzunligi shkalasi tegishli shisha filtr orqali kalibrovka qilingan bo'lishi kerak. Bular ultrabinafsha va ko'zga ko'rinuvchi nur soxada qayd etiladigan nur yutish yo'llari spektrlaridan iborat bo'lib, ular standart shisha didim (prazeodim va neodim aralashmasidan) va golmiydan tashkil topgan shishadan iborat bo'lishi mumkin.

Optik zichlik shkalasini tekshirish.

Optik zichlik shkalasini tekshirish uchun standart noorganik shisha filtrlar yoki kaliy bixromat eritmasining jadvalda keltirilgan to'liq uzunligidan foydalaniladi, bunda har bir to'liq uzunligiga mos ravishda solishtirma nur yutish ko'rsatkichlari $E^{1\%}_{1\text{sm}}$ hisoblanadi.

Kaliy bixromat eritmasini tayyorlash:

130°C haroratda doimiy og'irlikkacha quritilgan 57,0 dan 63,0 mg (a.t) kaliy bixromatni, 0,005 M sulfat kislota eritmasida eritiladi va 1000 ml gacha belgisigacha yetkaziladi.

Standart eritmaning turli xil to'liq uzunliklaridagi solishtirma yutilish ko'rsatkichlari

To'liq uzunliklar, nm	Nur yutish ko'rsatkichi $E^{1\%}_{1\text{sm}}$	Ruxsat etilgan chetlanishlar, $E^{1\%}_{1\text{sm}}$ uchun
235	124,5	122,9 dan 126,2 gacha
257	144,5	142,8 dan 146,2 gacha
313	48,6	47,0 dan 50,3 gacha
350	107,3	105,6 dan 109,0 gacha

Nurning me'yoriy darajasi. Sochiluvchan nur berilgan to'liq uzunligida tegishli filtrlar yoki eritmalar ishtrokida aniqlanishi mumkin: masalan, 12 g/l kaliy xlorid eritmasining 1 sm qalinlikdagi kyuvetada 200 nm to'liq uzunligida solishtiruvchi eritma sifatida suv ishlatilganda optik zichligi 2 ga teng bo'lishi kerak.

Aniqlay olish me'yori (chinligini aniqlash uchun). Xususiy maqolada ko'rsatma bo'lsa, spektrofotometrni ruxsat etilgan ko'rsatkichini quyidagicha aniqlanadi. toluolni gekсандagi 0,02 % li spektr eritmasi yoziladi.

Optik zichlik nisbatining minimal ruxsat etilgan qiymati mak. nur yutilishi 269 nm va min. nur yutilishi 266 nm to'liq uzunligida deb ko'rsatilgan. Spektral tirqishning kengligi (miqdoriy tahlil uchun). Spektrofotometrni qo'llash vaqtida tanlab olingan to'liq uzunligidagi spektral tirqish qalinligining o'zgaruvchanligi shu tirqishning qalinligiga bog'liq. Monoxromatik nurlanishning yuqori qiymatini olishda tirqishning qalinligi yutilish yo'lining yarim kengligiga nisbatan kichik bo'lishi, bir vaqtning o'zida yutilish yo'lini maksimal qiymatida katta bo'lishi zarur (I_0). Tirqishning kengligi shunday bo'lishi kerakki, uning keyingi o'zgarishlari o'lchanayotgan optik zichlikning qiymatiga ta'sir qilmasin.

Kyuvetalar. Foydalanilayotgan kyuveta qatlam qalinligining ruxsat etilgan chetlanishlari +/- 0,005 sm dan ortiq bo'lmasligi kerak.

Tekshiriluvchi va solishtiriluvchi eritmalar uchun kyuvetalar bitta eritma bilan to'ldirilganda bir xil o'tkazuvchanlikka (yoki optik zichlikka) ega bo'lishi kerak. Aks holda bu farqni inobatga olish kerak.

Erituvchilarga talablar. Ultrabinafsha va ko'zga ko'rinadigan soxalarda nur yutilish intensivligini aniqlash uchun, tekshiriluvchi modda namunasi o'lchash olib borilayotgan to'lqin uzunligida "optik tiniq" bo'lib, yutilish bermasligi kerak.

Buning uchun bir nechta erituvchilardan foydalaniladi, bular qatorida suv, spirtlar, xloroform, uglevodorodlar, efirlar hamda kuchli kislota va ishqorlarning suyultirilgan eritmaları bo'lishi mumkin.

Spektrofotometrik usulning moddalar tozaligi va chinligini aniqlashda qo'llanilishi

Ba'zi dori moddalarning tozaligini aniqlash uchun spektrofotometrik usuldan foydalaniladi.

Sianokobalaminning tozaligini aniqlash uchun uning 0,002% li eritmasini qalinligi 1 sm bo'lgan kyuvetada 278, 361 va 548 nm lardagi optik zichliklari o'lchanib, ularning nisbatlari hisoblanadi.

$$\frac{D_{361}}{D_{548}} = 3,0 - 3,4 \quad \frac{D_{361}}{D_{278}} = 1,7 - 1,88$$

Retinol atsetatning tahlilida 0,0003% li mutloq spirtidagi eritmasining 300; 311,5; 337; 360 nm dagi optik zichliklari o'lchanib, 300; 311,5; 337 va 360 nm lardagi optik zichliklar qiymatining 326 nm dagi optik zichlik qiymatiga nisbati quyidagicha bo'lishi talab etiladi:

Tolqin uzunligi, nm	D/D ₃₂₆
300	0,573
311,5	0,857
326	1,000
337	0,857
360	0,292

Rutin tarkibidagi kversetinni aniqlash uchun ham uning 0,0025% li mutloq spirtidagi eritmasining optik zichligi 375 nm va 362,5 nm larda o'lchanib, so'ng ularning nisbatlari hisoblanadi:

$$\frac{D_{375}}{D_{362,5}} = 0,879 \quad \text{bo'lishi kerak}$$

Agar $\frac{D_{375}}{D_{362,5}} > 0,879$ bo'lsa, rutin tarkibidagi kversetinning foiz miqdori quyidagi formula yordamida hisoblanadi:

$$X = \frac{5,943 \cdot D_1 - 5,200 \cdot D_2}{a}$$

$$D_1 = D_{375}; D_2 = D_{362,5}$$

Kversetinning miqdori quruq moddaga hisoblanganda 5% dan ortmasligi kerak.

Benzilpenitsillin kaliyda 0,18% li yangi tayyorlangan eritmaning 280 nm dagi optik zichligi 0,18 va $D_{263} - D_{280} > 0,72$ bo'lishi talab etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriyaishinibajarishjarayonidaquyidagiasbobuskunalarqo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalarvaanalitikvatexniktarozilar.

Nazorat savollari:

1. Spektrofotometrik usullarda dori preparatlarni miqdorini aniqlash qanday olib boriladi
2. Spektrlar qanday asoslanadi
3. Spektroskopiya usullarida dori preparatlarini chiziqliligi qanday aniqlanadi
4. Qaytaruvchanlik, sezgirlik validatsion parametrlari spektrofotometrik usullarda qanday aniqlaniladi

Keys – 5: Talaba usulning qaytariluvchanligin usulning o'rtacha nisbiy xatoligi bilan isbotladi. Talab to'g'ri ko'rsatkichni aniqladimi?

Javob: Notug'ri. Ushbu Validatsion parametr usuling regressiya qimati bilan baxolanadi. Regressiya qiymati 98-101 % oralig'ida bo'lish kerak.

Adabiyotlar:

4. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
5. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003. -187 b.

Mavzu 11-12. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi Validatsion parametrlar, spektral usullarda chiziqlilikni xususiylikni aniqlash.

Laboratoriya ishining batafsil rejasi:

Refraktometr - muhitdagi yorug'likning sindirish ko'rsatkichini o'lchaydigan asbobdir.

Refraktometriya (lotincha: refractus - singan va qadimgi yunoncha: μετρέω „Men o'lchayman“) — sinish indeksini (koeffitsientini) va uning ba'zi funksiyalarini aniqlashga asoslangan moddalarni o'rganish usuli hisoblanadi. Refraktometriya (refraktometriya usuli) kimyoviy birikmalarni aniqlash, miqdoriy va strukturaviy tahlil qilish, moddalarning fizik-kimyoviy ko'rsatkichlarini aniqlash uchun ishlatiladi. Nisbiy sindirish ko'rsatkichi n-qo'shni muhitdagi yorug'lik tezligining nisbatini o'lchaydi. Suyuqlik va qattiq jismlar uchun n odatda havoga, gazlar uchun esa vakuumga (mutlaq sindirish ko'rsatkichi) nisbatan aniqlanadi. N ning qiymatlari yorug'lik va haroratning to'lqin uzunligiga bog'liq bo'lib, ular mos ravishda pastki va yuqori chiziqda ko'rsatilgan. Masalan, sinishi indeksi 20 ga teng natriy spektrining D - chizig'i

uchun $^{\circ}\text{C}$ ($\lambda = 589 \text{ nm}$) - . Vodorod spektrining H ($\lambda = 656 \text{ nm}$) va F ($\lambda = 486 \text{ nm}$) chiziqlari ham tez-tez ishlatiladi. Gaz holatida n ning bosimga bog'liqligini ham hisobga olish kerak.

Ideal tizimlarda (komponentlarning hajmini va qutblanishini o'zgartirmasdan hosil bo'lgan), agar kompozitsiya hajmli fraktsiyalarda (foizda) ifodalangan bo'lsa, sindirish ko'rsatkichining kompozitsiyaga bog'liqligi chiziqqa yaqin bo'ladi.

Bu yerda n , n_1 , n_2 aralashma va komponentlarning sinish ko'rsatkichlari, V_1 va V_2 komponentlarning hajm ulushlari ($V_1 + V_2 = 1$).

Keng diapazondagi eritmalar refraktometriyasi uchun jadvallar yoki empirik formulalar qo'llaniladi, ulardan eng muhimi (saxaroza, etanol va boshqalar eritmaları uchun). Xalqaro shartnomalar bilan tasdiqlangan va sanoat va qishloq xo'jaligi mahsulotlarini tahlil qilish uchun ixtisoslashtirilgan refraktometrlar uchun tarozilar qurilishiga asoslanadi.

Haroratning sindirish ko'rsatkichiga ta'siri ikki omil bilan belgilanadi: birlik hajmdagi suyuqlik zarralari sonining o'zgarishi va molekullarning qutblanish qobiliyatining haroratga bog'liqligi. Ikkinchi omil faqat haroratning juda katta o'zgarishi bilan ahamiyatli bo'ladi.

Sinishi indeksining harorat koeffitsienti zichlikning harorat koeffitsientiga proporsionaldir. Barcha suyuqliklar qizdirilganda kengayganligi sababli, harorat oshishi bilan ularning sinishi ko'rsatkichlari kamayadi. Harorat koeffitsiyenti suyuqlikning haroratiga bog'liq, lekin kichik harorat oralig'ida uni doimiy deb hisoblash mumkin.

Suyuqliklarning katta qismi uchun harorat koeffitsiyenti $-0,0004$ dan $-0,0006 \text{ K}^{-1}$ gacha bo'lgan tor chegaralarda joylashgan. Muhim istisno suv va suyultirilgan suvli eritmalar ($-0,0001$), glitserin ($-0,0002$), glikol ($-0,00026$).

Sinishi indeksining chiziqli ekstrapolyatsiyasi kichik harorat farqlari uchun maqbuldir ($10\text{-}20^{\circ}\text{C}$). Keng harorat oralig'ida sinishi ko'rsatkichini aniq aniqlash quyidagi empirik formulalar bo'yicha amalga oshiriladi: $n_t \approx n_0 + at + bt^2 + \dots$

Bosim suyuqliklarning sinishi indeksiga haroratdan ancha past ta'sir qiladi. Bosim 1 atm ga o'zgarganda, n ning o'zgarishi suv uchun $1,48 \times 10^{-5}$, spirt uchun $3,95 \times 10^{-5}$, benzol uchun $4,8 \times 10^{-5}$ ga teng. Ya'ni, haroratning 1 selsiy gradusga o'zgarishi suyuqlikning sinishi indeksiga xuddi bosimning 10 atm ga o'zgarishi kabi ta'sir qiladi.

Odatda, n ta suyuqlik va qattiq jismlar refraktometrlarda $0,0001$ aniqlik bilan refraktometriya bilan aniqlanadi, ularda umumiy ichki aks ettirishning cheklovchi burchaklari o'lchanadi. Eng keng tarqalgani prizma blokli Abbe refraktometrlari va dispersiya kompensatorlari bo'lib, ular aniqlash

imkonini beradi. shkalada yoki raqamli indikatorlarda „oq“ chiroqda amalga oshadi. Mutlaq o'lchovlarning maksimal aniqligiga (10×10^{-10}) goniometrlarda o'rganilayotgan materialning prizmasi bilan nurni burilish usullari yordamida erishiladi. Interferensiya usullari n gazni o'lchash uchun eng qulay hisoblanadi. Eritmalarining n farqlarini aniq (10×10^{-7} 10 gacha) aniqlash uchun ham interferometrlardan foydalaniladi. Xuddi shu maqsadda, ikki yoki uchta ichi bo'sh prizma tizimi bilan nurlarning burilishiga asoslangan differentsial refraktometrlar qo'llaniladi.

Suyuqlik oqimlarida n ni uzluksiz ro'yxatga olish uchun avtomatik refraktometrlar ishlab chiqarishda texnologik jarayonlarni boshqarish va ularni avtomatik boshqarish uchun, shuningdek, rektifikatsiyani nazorat qilish laboratoriyalarida va suyuqlik xromatograflari uchun universal detektorlar sifatida qo'llaniladi.

Refraktometriya yordamida amalga oshiriladigan refraktometriya kimyoviy birikmalarni aniqlash, miqdoriy va strukturaviy tahlil qilish va moddalarning fizik-kimyoviy parametrlarini aniqlashning keng tarqalgan usullaridan biridir.

Refraktometrlar quyidagilarda qo'llaniladi:

- Kimyo sanoati:
 - Eritmalarda yoki distillash jarayonlarida konsentratsiyani aniqlash yoki erituvchini qayta tiklash;
 - Kislotalar (sulfat kislota, xlorid kislota, sirka kislotasi va boshqalar);
 - Eriydigan metall tuzlari (xloridlar, fosfatlar, sulfatlar va boshqalar);
 - Organik erituvchilar:
 - Spirtli ichimliklar, glikollar
 - MEA, DEA, EDA kabi aminlar
 - N-metil-pirolidon (NMP) kabi pirolidonlar
 - Fungitsidlar va o'g'itlar, masalan, karbamid ammoniy selitrasi (UAN);
 - Plastmassa va sintetik smola ishlab chiqarish jarayonlarida polimerlanish darajasini nazorat qilish;
 - Kolloid kremniy kislotasining suvli aralashmasi konsentratsiyasini o'lchash;
- Tola va to'qimachilik sanoati:
 - Yigiruv eritmalarining konsentratsiyasini nazorat qilish:
 - DMAC (dimetilasetamid)
 - DMF (dimetilformamid)
 - Kaprolaktam eritmalarining konsentratsiyasini o'lchash (poliamidlarni ishlab chiqarish uchun boshlang'ich material)
 - Polikarbonatlar
 - Tsellyuloza dori
- Oziq-ovqat va ichimliklar sanoati, biokimyo sanoati:
 - Lavlagi qand va qamish qand ishlab chiqarish;
 - Shakar isitgichining ishlashini nazorat qilish uchun shakar tarkibini doimiy o'lchash;
 - Alkogolsiz ichimliklar va shirinliklar tarkibidagi shakar miqdorini doimiy ravishda o'lchash;
 - Pivo ishlab chiqarishda xom sovuq wortni doimiy o'lchash;
 - Yangi siqilgan sharobni o'lchash;
 - Pivo tahlili (alkogol tarkibini o'lchash);
 - Pastalar va quyuq moddalarni doimiy ravishda o'lchash: (shakar siropi, shinni, asal, murabbo, sharob pyuresi);
 - Zardob mahsulotlari: Gidrometr Brix qattiq moddalarni o'lchash, laktoza, jarayonni nazorat qilish;
 - Pektin.
- Neft va gaz sanoati:
 - Tabiiy gazni tashishda monoetilen glikolning suvli aralashmasi;
 - konsentratsiyasini nazorat qilish.
- Qog'oz va yelim ishlab chiqarish:
 - Kraxmal konsentratsiyasi
 - Kraxmal va kazein asosidagi yopishtiruvchi moddalar tarkibidagi quruq moddalar
 - Yelim ishlab chiqarishda muammolarni hal qilish jarayonlarini nazorat qilish
- Farmatsevtika sanoati:
 - C vitamini ishlab chiqarishda askorbin kislota va setogulon kislotasi konsentratsiyasini kuzatish

- Nano gel

Glyukozani refraktometrik aniqlash usuli

0,01 g glyukozaning taxminiy namunasi analitik tarozida tortildi. Namunaning kapsula bilan massasi 0,234 g, kapsulaning massasi 0,137 g, shuning uchun namunaning massasi:

$$0,234 - 0,137 = 0,097 \text{ g.}$$

0,097 g glyukoza va bir alikvot suv - 5 ml - stakanga solingan. Glyukoza to'liq eriguncha yaxshilab aralashtiriladi.

Eritmaning massasi quyidagi formula bo'yicha aniqlanadi:

Tajribani o'tkazishdan oldin suv yordamida qurilmaning nol nuqtasini o'lchash kerak:

$$n_0 = 1,3325$$

Shundan so'ng biz o'rganilayotgan glyukoza eritmasining sinishi indeksini o'lchaymiz:

$$n_g = 1,3350$$

Glyukozaning massa ulushini toping:

Preparatdagi glyukozaning massa ulushini toping:

$$C_x = \frac{n_x - n_0}{F}, \%$$

Shuning uchun preparatdagi glyukoza miqdori 90,8% ni tashkil qiladi.

Mavzu 13-14. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda xususiylikni aniqlash (QX, YuQX).

Laboratoriya ishining batafsil rejas:

1. Dori vositalarini YUSSX, YUQX taxlil usullarini validatsiyasi.
2. Dori vositalarini YUSSX, YUQX taxlilini xar bir validatsion parametrini aniqlash tartibini bayonnoma tarzida rasmiylashtirishi
3. Dori vositalarini YUSSX, YUQX usulda taxlilini validatsiyasi uchun validatsion gurux tashkil qilish.
4. Validatsion gurux raxbari tomonidan ishni taqsimlash va laboratoriya ishini bajarish
5. Olingan natijalarni xisobot tarzida rasmiylashtiriladi, validatsion gurux raxbariga topshirish va olib borilgan ishlar yuzasida gurux o'qituvchisi tomonidan baxolash.

Maqsadi: Sifat, standartizatsiya va sertifikatziya yo'nalishi talabalarini titrimetrik usullardan – nitritometriya usuli erdamida dori moddalarining miqdoriy taxlilini validatsion parametrlarini belgilashb ularni aniqlash tartibini o'rgatish. Olingan natijalarga to'g'ri baxo berishni o'rgatish

Kutilayotgan natija: talabalar spektrofotometrik usulida dori moddalarining miqdoriy taxlilini validatsion parametrlarini aniqlash tartibini o'rganishi kutilmoqda.

Asosiy matn:

Xromatografik usullar tahlil qilinayotgan moddaning qo'zg'almas va qo'zg'aluvchan fazalar orasida tarqalishiga asoslangan. Bu usullar yordamida murakkab aralashmalar tarkibidagi ayrim moddalarni ajratib olish mumkin bo'lib, farmatsevtik tahlilda ularning qo'llanilish imkoniyatlari keng.

Xromatografik usullardan quyidagi maqsadlarda foydalanish mumkin:

1. Tabiiy xomashyolardan biologik birikmalarni ajratib olish.
2. Murakkab dori vositalari tarkibidagi ayrim komponentlarni ajratish va tahlil qilish.

3. Dori moddalarning chinligini aniqlash.
4. Dori moddalar tarkibidagi yot aralashmalarni aniqlash.
5. Dori moddalarini saqlash jarayonida borishi mumkin bo'lgan o'zgarishlarni o'rganish.
6. Dori moddalarning miqdoriy tahlilini bajarish va h.k.

Xromatografik usullar jarayonning mexanizmiga ko'ra quyidagicha tasniflanadi:

1. Ion almashinish xromatografiyasi.
2. Adsorbsion xromatografiya.
3. Cho'ktirish xromatografiyasi.
4. Taqsimlanish xromatografiyasi.
5. Oksidlanish-qaytarilish xromatografiyasi va h.k.

Jarayonning shakliga ko'ra xromatografik usullar quyidagilarga bo'linadi:

1. Kolonkali xromatografiya.
2. Kapillar xromatografiya.
3. Tekislik xromatografiyasi.
- a) yupqa qatlam xromatografiyasi.
- b) qog'oz xromatografiyasi.

Shuningdek, tahlil qilinayotgan moddaning agregat holatiga qarab, gaz, gaz-suyuqlik, suyuqlik, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi usullari mavjud.

Xromatografik usullarni tasniflashning boshqa turlari ham bor (sorbentning mahkamlangan va mahkamlanmagan qatlamida boradigan xromatografiya, yuqoriga yo'nalgan yoki pastga yo'nalgan, qo'zg'aluvchan qatlam xromatografiyasi va boshqalar).

Mavzu 15-16. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi.

Validatsion parametrlar, xromatografik usullarda aniqlilikni aniqlash (GX, YuSSX).

Gaz xromatografiyasida qo'zg'aluvchan faza gaz yoki bug' holatida bo'ladi.

Gaz xromatografiya usuli ko'p tarkibli dori moddalarni, ya'ni aralashmalarning sorbent (qo'zg'almas faza) yuzasida yutilish (adsorbsiya) va erituvchida (qo'zg'aluvchan faza) turlicha desorbsiyalanishga asoslangan bo'lib, usul asosan murakkab aralashmalar sifati va miqdorini aniqlash uchun ishlatiladi. Bu tahlil usulida gazlar, gaz holidagi moddalar va osonlik bilan gaz holatiga o'tuvchi moddalar aniqlanadi.

Gaz xromatografiyasi usuli miqdori juda kam bo'lgan moddalarni ham aniqlash imkonini beradi.

Gaz xromatografiyalash usuli qo'llaniladigan qo'zg'almas va qo'zg'aluvchan fazalarning

agregat holatiga qarab, gaz, gaz-suyuqlik xromatografiyasiga, moddalarning qo'zg'almas va qo'zg'aluvchan fazalarda ajratilishida sodir bo'ladigan jarayonlarga qarab adsorbsiyalash, taqsimlanish, ion almashinish, cho'ktirish, adsorbsion kompleks hosil qilish xromatografiyasiga, moddalarni bir-biridan ajratishda qo'llaniladigan moslamalarga qarab kolonkali, kapillar-kolonkali xromatografiya usullariga bo'linadi.

Gaz, gaz-suyuqlik xromatografiyalash usullari yordamida gaz, qattiq va suyuq holatdagi dori moddalarni aralashmalardan ajratish, tozalash va miqdorini aniqlashda keng qo'llaniladi.

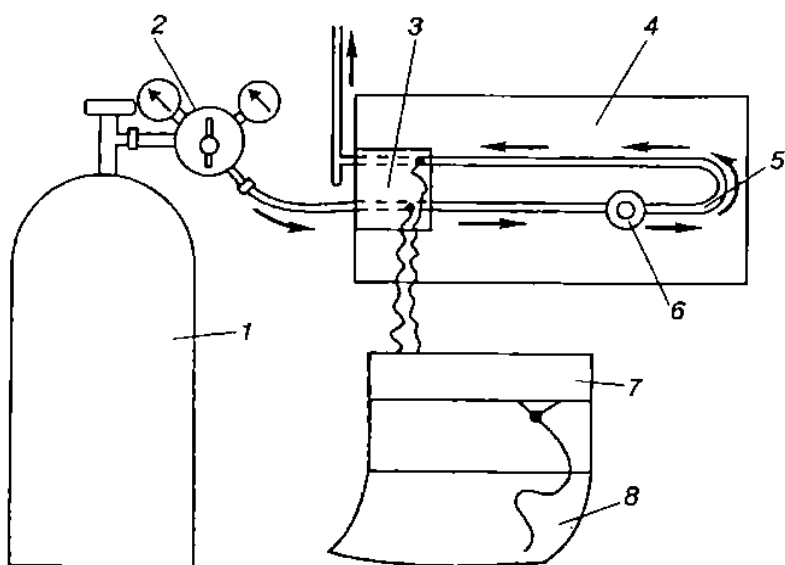
Gaz-adsorbsion xromatografiyalashda qo'zg'almas faza g'ovak qattiq modda (maydalangan, issiqlikka chidamli g'islit va boshqalar) bo'lsa, gaz-suyuqlik xromatografiyalashda esa qo'zg'almas faza qattiq g'ovak modda sirti uchmaydigan suyuqlik bilan qoplangan aralashmadan iborat bo'ladi. Ikkala usulda ham qo'zg'aluvchan faza yoki gaz tashuvchi sifatida azot, argon yoki geliy gazlari qo'llaniladi.

Bu usul bo'yicha, bir necha mikrolitr tekshirilishi lozim bo'lgan eritma maxsus shprits yordamida yuqori haroratli termostatga yuboriladi va u yerda gaz holatiga aylanib, qo'zg'almas faza bilan to'ldirilgan xromatografik kolonkaga o'tadi, bunda tekshiriluvchi moddalar qo'zg'almas faza va gaz fazalari orasida bir necha marta to'niqlanuvchi namuna komponentlari butun kolonka bo'ylab to'la o'tib bo'lguniga qadar adsorbsiyalanish va desorbsiyalanish jarayonlariga uchrab, bir-biridan ajraladi. Moddalarning bir-biridan ajralish tezligi ularning adsorbsiyalanish ko'effitsientlariga bog'liq. Adsorbsiyalanish ko'effitsienti ajraluvchi moddalarning gaz fazasidagi miqdorini, ularning qo'zg'almas fazadagi miqdoriga nisbati bilan o'lchanadi.

Hozirda chiqarilayotgan xromatograflar quyidagi asosiy bo'g'imlardan tashkil topgan:

- 1.Xromatografik kolonka orqali o'tadigan gaz tashuvchi oqimni o'lchash, uni tozalash va gaz tashuvchi manba sistemasi.
- 2.Xromatografik kolonkaga namuna yuborish bo'g'imi.
- 3.Xromatografik kolonka.
- 4.Detektor.

Rasmda issiqlik o'tkazish bo'yicha detektorli va o'zi yozuvchi gaz xromatografining tuzilishi keltirilgan (29-rasm).



Gaz xromatografining tuzilish chizmasi.

- 1—gaz baloni; 2—gaz oqimini tartibga soluvchi qurilma; 3—detektor;
4— termo- stat;
5-xromatografialash kolonkasi;
6—tekshiriluvchi namunaning xromatografga kiritish joyi; 7—

Yuqori bosim ostidagi ballondan (1) gaz tashuvchi (geliy, azot, argon), reduktor va gaz oqimini nozik tartiblovchi joʻmrak (2) orqali quritgich naychaga oʻtadi. Naycha kuydirilgan kalsiy xlorid va molekulyar elaklar bilan toʻldirilgan boʻlib, unda gaz tashuvchi turli kimyoviy va mexanik aralashmalardan hamda boshqa gazlardan tozalanadi. Tozalangan gaz monometr (5)ning tegishli belgilangan koʻrsatkichi boʻyicha termo- stat (4) orqali katarometr katagiga oʻtadi va undan tahlil qilinuvchi namuna solingan boʻgʻimga oʻtadi. U boʻgʻimga oʻrnatilgan rezina membrana orqali boʻgʻimdagi tekshiriluvchi moddani gaz yoki bugʻ holida oʻzi bilan xromatografik kolonkaga (6) yoʻnaltiradi.

Kolonkada tarkibiy qismlarga taqsimlangan tahlil qilinuvchi namuna komponentlarini gaz tashuvchi oʻzi bilan katorometming oʻlchov katagiga olib kiradi. U yerda komponentlar tutilib qoladi, gaz tashuvchi esa atmosferaga chiqib ketadi. Tahlil qilinadigan gazsimon aralashma holidagi namuna kolonkaga kran-dozator orqali 0,5 ml dan 5 ml gacha suyuq holidagisi esa mikrospritslar yordamida 0,1 mkl hajmgacha kiritiladi.

Moddalar aralashmasini bir-biridan ajratish va tahlil qilishda ichki diametri 0,5 mm dan 5 mm gacha boʻlgan “U” koʻrinishidagi, spiral yoʻlga toʻgʻri naycha shaklidagi, uzunligi 1 m dan 3 m gacha boʻlgan shisha, mis, latun yoki zanglamaydigan poʻlatdan tayyorlangan naychalardan foydalaniladi.

Kolonkalar nasadkali, mikronasadkali va kapillyarli boʻladi. Nasadkali kolonkalar uzunligi 0,5—15 m, diametri 3-10 mm, mikronasadkali 2 m gacha diametri 0,8-1 mm, kapillyarli 10-100 m diametri 0,3-0,5 mm boʻladi.

Tekshirish natijalari xromatografik kolonkalami bir xil zichlikda sorbentlar bilan toʻldirilishiga va sorbent tabiati bilan kolonka haroratining doimiyligiga bogʻliq boʻladi.

Xromatografik kolonkaning faolligi quyidagi formula yordamida aniqlanadi: Kolonkaning harorati aralashma tarkibidagi moddalarning qisqa vaqt ichida ajratib berishini taʼminlashi kerak.

Detektor — kolonkada taqsimlangan namuna komponentlarining issiqlik oʻtkazuvchanlik, yonish issiqligi, ionlanish darajasi kabi xususiyatlarini toza gazga nisbatan oʻzgarishini oʻzida aks ettiruvchi moslamadir. Detektorlar integral va differensial turlarga boʻlinadi. Differensial detektorlar konsentratsion (katarometr, alanga-ionlanish) va oqimli detektorlarga boʻlinadi.

Katarometr detektorlar oʻrnatilgan oʻtkazgichlarning gaz aralashmalarida elektr oʻtkazuvchanlikning oʻzgarishini, yaʼni toza gaz va gaz-modda aralashmasi oqimlarining issiqlik oʻtkazuvchanliklarining farqini oʻlchashga asoslangan. Alanga-ionlanish detektorlari asosan organik moddalarning vodorod alangasida yondirilganda hosil boʻladigan ionlarni elektr tokini oʻtkazishiga asoslangan.

Gaz xromatografiyasida qattiq tashuvchi sifatida kremnezem asosidagi materiallardan tashkil topgan sferoxrom, xromaton, xezosorb va selit kabi diatomit yoki kezelgur qator birikmalar, jumladan ftoruglerodli polimerlar (teflon, polixrom) ham ishlatiladi.

Qattiq tashuvchilar tahlil jarayonida o'z ustida qo'zg'almas suyuq fazani bir xil tekis parda holida olib turishi va shu bilan tahlil qilinuvchi aralashmani ayrim komponentlarga to'la taqsimlab berishi kerak. Shuningdek, ular harorat va boshqa omillar ta'siriga chidamli, suyuq faza va aniqlanuvchi moddalarga nisbatan befarq (inert) bo'lishi kerak.

Qo'zg'almas suyuq faza sifatida odatda ayrim uglevodorodlar yoki ularning aralashmalari, masalan, vazelin yog'i, apiyezonlar, funksional guruhlar ega bo'lgan siloksan polimerlari, murakkab efirlar va poliefirlar. oddiy efirlar, polifenollar, amidlar, nitril va galogenalkil guruhlar ega bo'lgan siloksan polimerlari, bir va ko'p atomli spirtlar, poliglikollar. aminlar, yog' kislotalar, bitum asosida olingan universal suyuq faza va h.k. lar ishlatiladi.

Qattiq tashuvchiga qo'zg'almas suyuq faza 1—20% (qattiq tashuvchi og'irligiga nisbatan) miqdorda qoplanadi, ko'pincha amaliyotda qattiq tashuvchi og'irligiga nisbatan 5—10% suyuq faza saqllovchi kolonkalardan foydalaniladi.

Moddalar sifatini identifikatsiyalash maqsadida tahlil qilinganda nisbiy ushlanishlar usuli va guvoh moddalardan foydalanish usullari qo'llaniladi. Guvoh moddalar yordamida tahlil qilinganda tekshirilayotgan namuna tahlil qilingandan so'ng standart sifatida olingan modda xromatografiyalanadi. Xromatografiyalash muhiti standart namuna uchun ham bir xil bo'lishi kerak.

Tekshirilayotgan namuna komponentlaridan biri va guvoh modda o'tkazish vaqtlarining bir xilda bo'lishi ikkala moddaning mos ekanligini bildiradi. Guvoh moddani namuna bilan birgalikda kolonkaga yuborish mumkin. Bu holda xromatogrammada aniqlanayotgan modda cho'qqisining kattalashganligi kuzatiladi. Natijalar aniq bo'lishi uchun tahlil 2 xil (polyarligi bo'yicha) qo'zg'almas fazali 2 ta kolonkada olib boriladi.

Moddalar miqdorini aniqlash xromatogrammada hosil bo'lgan cho'qqilarning parametrlarini (yuzasi yoki balandligi) o'lchashga asoslangan. Ko'pincha cho'qqilarning yuzasi topiladi." Cho'qqilar yuzasini quyida keltirilgan usullar yordamida aniqlash mumkin:

1.Cho'qqi chizmasining balandligini balandlik yarmidagi kengligiga $m_{1/2}$ ko'paytmasi bo'yicha:

2.Planimetr yordamida.

3.Integrator yordamida.

Hozirgi kunda moddalar miqdorini aniqlashning 3 xil usuli mavjud:

1.Mutlaq o'lchamli darajalash usuli.

2Ichki normallashtirish usuli.

3. Ichki standartlar usuli.

Mutlaq o'lchamli darajalash usulida xromatografik cho'qqi parametrlarini tekshiriluvchi modda konsentratsiyasiga to'g'ri proporsional bog'liqligi asos qilib olingan. Ana shu bog'liqlik bo'yicha grafik chiziladi, ordinata o'qiga cho'qqi balandligi yoki yuzasi, absissa o'qiga esa tekshiriluvchi modda konsentratsiyasi qo'yiladi:

Ichki normallashtirish usulida aralashma tarkibidagi taqsimlangan (ajralgan) komponentlarning cho'qqi yuzalari (yoki balandliklari)ning yig'indisi 100% deb qabul qilinadi. Aniqlanayotgan komponent miqdori % hisobida quyidagi formula yordamida aniqlanadi:

Ichki standartlar usulida aniq tortib olingan tekshiriluvchi modda aralashmasiga aniq ma'lum standart modda qo'shiladi. Xromatogrammada aniqlanuvchi va standart modda parametrlari topiladi. Aniqlanuvchi modda miqdori (R_1) quyidagicha hisoblanadi:

bu yerda: K_1 , K_{st} — detektor sezgirligiga bog'liq bo'lgan aniqlanuvchi va standart yuzasiga kiritilgan tuzatish koeffitsientlari;

S_1, S_{st} — aniqlanuvchi va standart moddalarning xromatogrammadagi cho'qqilarini yuzasi;

R — ichki standart massasini tekshiriluvchi aralashma massasiga nisbati.

Tahlil usulida quyidagi shartlar keltiriladi: xromatografik kolonka kattaligi, qo'zg'almas suyuq fazaning turi va miqdori, qattiq tashuvchi turi, kolonka bug'latgich va detektor harorati, gaz tashuvchi va uning tejami, detektor turi.

Efir moyi tarkibidagi ledol miqdorini aniqlash

Efir moyi suvli hammom ustida 60°C haroratda ledol kristallari to'liq erib ketgunicha qizdiriladi va asta-sekinlik bilan shisha tayoqcha yordamida aralashtiriladi. Isitilgan pipetkayordamida efir moyidan namuna olinadi va probirkaga solinadi. So'ngra tezda hajmi 50 ml bo'lgan va og'zi mahkam berkitiladigan, $\pm 0,01$ g aniqlikda tortilgan kolbaga 0,2 g (aniq tortma) efir moyi va 0,06 g (aniq tortma) miristin kislotasining metil efiri solinadi va 20 ml 95% li spirt (pipetka yordamida) qo'shib birikmalar to'liq erib ketgunicha aralashtiriladi. Tayyorlangan 1—2 ml eritmada gaz xromatografining bug'latgichiga mikroshprits yordamida yuboriladi va haroratni rejalashtirish uchun termostat yoqiladi. Haroratni rejalashtirish tugagandan so'ng termostat o'chiriladi, termostat eshigi ochilib, kolonka 90-95°C haroratgacha sovitiladi (termometrqa qarab turiladi). Datchikka 100°C haroratni belgilab, yana termostat yoqiladi va harorat 100°Cga yetganda jarayon yana qaytariladi. Shunday usulda kamida 3 ta xromatogramma olinadi. Bir vaqtning o'zida (yuqorida ko'rsatilgan sharoitda) 1-2 mkl ledin va miristin kislotasining metil efiri

etalon aralashmasining xromatogrammasi olinadi (30-rasm).

Xromatogrammadagi ledol va metil miristat cho'qqilarining balandligi chizg'ich yordamida ($\pm 0,5$ mm aniqlikda) o'lchanadi. Bunda cho'qqilar balandligi 100 mm dan kam bo'lmasligi kerak. Ledol va palyustrol cho'qqilari uchun xromatografik kolonkaning ajratish mezoni 1 dan kam bo'lmasligi kerak

bu yerda DV_R — ledol va polyustrolning ushlanish vaqti yoki hajmlarining farqi, ml.

$m(0,5h)$ — ledol (l) va polyustrol (p) cho'qqilari balandligining yarmidagi kengligi, mm

Efir moyi tarkibidagi ledol miqdori (X_l) (uch marta xromatografiyalashning o'rtacha qiymati hisobida) quyidagicha hisoblanadi:

bu yerda $P_{an.st.}$ — ichki standartning og'irligi (etalon aralashmadagi), g;

P_l — ledin og'irligi (etalon aralashmadagi), g;

$h_{an.st.}$ — etalon aralashma xromatogrammasidagi ichki standart cho'qqisining balandligi, mm;

h_l — etalon aralashma xromatogrammasidagi ledol cho'qqisining balandligi, mm.

Eslatma:

1. Xromatografiyalash jarayonlari:

Alanga ionlashtirish detektorli gaz suyuq xromatografi "Xrom-4" (Chexiya), 1200 mm li shisha kolonka, diametri 3 mm, kolonka sirti 0,6% li polietilenglikol adipinat eritmasi bilan qoplangan, WAW 60-80 ml xromosorb bilan to'ldirilgan.

Kolonka harorati 100-150°C gacha rejalashtirilgan, tezligi 1 minutda 5°C, bug'latish harorati 180°C, gaz tashuvchi - azot. Gazlar chiqimi: azot - 60ml/min, vodorod - 40ml/min, havo - 400ml/min, yozuvchi moslamadagi diagramma - tasmasining tortilish tezligi 10mm/min.

2. Etalon aralashmasini tayyorlash:

Og'zi mahkam berkitiladigan hajmi 50 ml bo'lgan kolbaga 0,1 g (aniq tortma) 100% ledolga nisbatan ledin (VFS 42-1426-86) va 0,1 g (aniq tortma) metilmeristatdan (TU 6-09-13-628-78) solinadi va 40 ml 95% li spirtda eritiladi. Tayyorlangan aralashma salqin joyda og'zi mahkam berkitilgan idishlarda saqlanadi. Saqlash muddati 6 oy.

Yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi suyuqlik xromatografiyasi usulining bir ko'rinishi bo'lib, bunda qo'zg'aluvchan faza - elyuyent kolonkadagi sorbentdan katta tezlikda yuqori bosim ostida o'tadi. Usul yuqori va quyi molekulali issiqlikka chidamsiz moddalarni ajratib olishga, ularning chinligini va miqdorini aniqlashga imkon beradi.

Hozirgi zamon xromatografiyalari quyidagi qismlardan tashkil topgan: yuqori samarali kolonka, dozator, yuqori bosimli nasos, yozuv qurilmali detektor, mikroprotssessor (31-rasm). Xromatograflar, shuningdek namunalami avtomatik ravishda kolonkaga yuborish, reja asosida xromatografiyalash muhitini ushlab turish, ajratish jarayonining qulay sharoitini avtomatik tanlab berish, tahlil qilinayotgan aralashma tarkibidagi moddalarning chinligi va miqdorini aniqlab

beruvchi moslamalar bilan ta'minlangan.

Yuqori bosimli nasos (200—500 atm gacha) elyuyentni berilgan doimiy tezlikda kolonkaga yetkazib beradi. Ba'zida mikrokolonkali xromatograflarda nisbatan past bosimli nasoslar qo'llaniladi (1—20 atm gacha). Xromatografik kolonkalar zanglamaydigan po'lat (yoki shisha)dan tayyorlangan bo'lib, uzunligi 10-25 sm, ichki diametri 0,3—0,8 sm (ko'pincha 0,4-0,5 sm) ga teng. Kolonkalar diametri 5-10 mkm bo'lgan dumaloq yoki notekis shakldagi adsorbent bilan yuqori bosimda suspensiyalar usul yordamida to'ldiriladi. Suspensiyalar usul bilan to'ldirilganda sorbent kolonkada bir tekis bo'lib zich joylashadi. Mikrokolonkali xromatograflarda kolonkalarining uzunligi va ichki diametri kichik bo'ladi (0,1—0,2 sm va undan ham kichik).

Yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasida qo'llaniladigan adsorbent zarrachalari yuqori bosim ostida parchalanmasligi kerak. Zich joylashgan kichik diametrli (5-10 mkm) adsorbent bilan to'ldirilgan kolonkalar aralashmalarni yuqori samarali xromatografik taqsimlash xususiyatiga ega. Xromatografiyalash jarayoni ketayotgan vaqtda kolonka harorati $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ aniqlikda ushlab turiladi. Xromatografik taqsimlanish ko'pincha 20—25⁰ da olib boriladi.

Yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasida ko'pincha refraktometrik yoki flyuorimetrik, to'lqin uzunligi o'zgaruvchan (190—900 nm) yoki o'zgarmaydigan (ko'pincha 254 nm) spektrofotometrik, shuningdek, alanga-ionlanish, elektro-kimyoviy, mass-spektrometrik va boshqa detektorlar ishlatiladi.

Adsorbent sifatida ko'pincha gidroksil guruhlar bilan qoplangan silikagel, turli funksional guruhlar bilan ishlangan silikagel, aluminiy oksidi, polimerlar, amaliyotda esa tayyor kolonkalar ishlatiladi. Silikagel bilan to'ldirilgan kolonkalar bilan ishlashda elyuyent sifatida uglevodorodlar, ba'zida esa turli erituvchilar yoki spirt bilan aralashtirilgan uglevo- dorodlardan foydalaniladi.

Gidrofob guruhlar bilan qoplangan silikagel bilan to'ldirilgan kolonkalarni yuvishda esa tarkibida quyi spirtlar yoki atsetonitril bo'lgan suvli eritmalar ishlatiladi. Ba'zida erituvchilar ikki marta tozalangan bo'lishi kerak. Tuz, kislota va asos ko'rinishidagi organik birikmalarni ajratishda juft-ion xromatografik usuldan foydalaniladi. Bunda gidrofob guruhlar bilan qoplangan silikagel adsorbenti. anion yoki kation tarkibida gidrofob guruh saqlovchi ionli birikmalar qo'shilgan suv-spirтли yoki suv- atsetonitrilli elyuyentlar ishlatiladi.

Organik tuzilishga ega bo'lgan anion va kationlarni ion-almashinish suyuqlik xromatografiyasi yordamida ajratiladi. Adsorbentlar sulfo-, karboksil yoki aminoguruhlar bilan qoplangan bo'lishi kerak. Elyuyent sifatida ma'lum rN muhitga va ion kuchiga ega bo'lgan suvli bufer eritmalar ishlatiladi.

Metal kationlari bilan kompleks hosil qiluvchi moddalarni ajratishda ligand almashinish xromatografiyasi usulidan foydalaniladi. Taqsimlanish yoki moddalarning ajralishi tekshirilayotgan birikmalarning koordinatsion bog'lar hosil qilish xususiyatlari o'rtasidagi farqqa

asoslangan bo'lib, ko'inch a aminokislotalarning izomerlari tahlil qilinadi. Adsorbentlar metal ionlari va ajralayotgan modda bilan kompleks birikmalar hosil qiluvchi guruhlar bilan qoplangan bo'ladi.

Moddalarning ajralish darajasi xromatogrammadagi ikki qo'shni cho'qqilarning balandliklari o'rtasidagi masofa va xromatografik chizmaning kengligi bo'yicha aniqlanadi. Cho'qqilar balandligi o'rtasidagi masofa aniqlanuvchi moddaga nisbatan adsorbentning selektivligiga, kengligi esa adsorbentning joylashishiga va elyuyentning quyuqlik darajasiga bog'liq. Yuqori samarali kolonka adsorbentning selektivligi kichik bo'lsa ham moddalarni ajratib berish xususiyatiga ega.

Moddalar miqdorini aniqlashda xromatogramma mutlaq kalibrlash yoki ichki standartlar (gaz xromatografiyasi usuli kabi) usullari yordamida tahlil qilinadi. Yot moddalar xromatogrammadagi cho'qqilarni solishtirish bo'yicha aniqlanadi. Bir hil muhitda moddaning kolonkadan chiqish vaqti bir xil va doimiy bo'ladi va bu xususiyatdan aniqlanuvchi birikmaning chinligini aniqlashda foydalaniladi. Miqdoriy tahlilda cho'qqilar yuzalari hisoblanadi, chunki cho'qqi yuzasi moddaning miqdoriga to'g'ri mutanosib.

Baliq moyi tarkibidagi viatmin A miqdorini yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi usulida aniqlash

Aniqlanuvchi eritmani tayyorlash:

0,7 g baliq moyi (aniq tortma) 25 ml hajmli o'lchov kolbasida geksanda eritiladi va belgisigacha geksan bilan yetkaziladi. Tayyorlangan eritma xromatografik kolonkaga yuborishdan oldin sentrifugalanadi.

Standart eritmani tayyorlash:

0,035 g yoki 0,021 g (aniq tortma) faolligi 1 yoki 1,7 mln-ME/g bo'lgan retinol palmitatning moyli eritmasi hajmi 100 ml bo'lgan o'lchov kolbasiga solinadi, geksanda eritiladi va belgisigacha yetkaziladi. Tayyorlangan eritmada 2 ml olib, hajmi 50 ml bo'lgan o'lchov kolbasiga solinadi va geksan bilan belgisigacha yetkaziladi. Eritma xromatografik kolonkaga yuborishdan oldin sentrifugalanadi. Eritmani qorong'i, harorati 0°C dan oshmagan joyda 5 kun davomida saqlash mumkin.

Xromatografiyalash sharoitlari:

Silarsorb-600 (zarracha kattaligi 5 mkm) sorbent bilan to'ldirilgan 120x2 mm li kolonka. Qo'zaluvchan faza: geksan-dietil efiri (99,8:1,2). Oqim tezligi - 200 ml/min. Kolonka harorati - xona harorati. Detektor

— UB-spektrofotometr, 326 nm.

Aniqlanuvchi va standart eritmalar hajmi — 10 mkl dan. Xromatografiyalash kamida 3 marta qaytariladi. Bitta tahlil uchun elyuyent hajmi - 2000 mkl. Retinol palmitatning ushlanish

vaqti: 1,3-sis-izomer — 580 mkl (2,9 minut), trans-izomer (to'liq) — 710 mkl (3,5 minut).

Aniqlash tartibi:

Xromatograf yuqorida keltirilgan sharoitda tayyorlanadi. Namunalar kolonkaga yuboriladi va retinol palmitatning cho'qqilari bo'yicha sistema- larni ishlatish mumkinligi xaqidagi 1 va 2 mezonlar hisoblanadi.

Baliq moyi tarkibidagi A vitamin xromatogrammadagi 2 ta cho'qqi retinol palmitatning 1,3-sis va trans izomerlarining ushlanish vaqti bo'yicha aniqlanadi.

A vitamin miqdori (A) 1 g preparatga nisbatan ME da quyidagi formula bo'yicha hisoblanadi:

bu yerda: S_i — aniqlanayotgan eritmadagi retinol efirlari cho'qqilari yuzalarining yig'indisi;

S_s — standart eritmadagi retinol efirlari cho'qqilari yuzalarining yig'indisi;

C — standart eritmadagi A vitaminining ME/ml dagi konsentratsiyasi;

m — baliq moyining g lardagi aniq og'irligi;

25 — suyultirish hajmi, ml;

Baliq moyi tarkibidagi A vitaminining miqdori 350-1000 ME/g bo'lishi kerak.

17-18 Mavzu. Prospektiv jarayon validatsiyasi

pH 7,0 bo'lgan bufer eritma. 0,5 ml kontsentrlangan fosfat kislota 950ml suvda eritilib, trietilamin bilan uning pH i 7,0 ga yetkazilib hajmi suv bilan 1000 mlgacha yetkaziladi.

Tekshiriluvchi eritma. 0.05g (aniq tortma) substantsiya 10ml metanolda eritiladi.

Suyultiruvchi eritma. 1ml tekshiriluvchi eritma 100 ml hajmli o'lchov kolbasiga solinib, metanol bilan belgisigacha yetkazilib, chayqatiladi. 1ml eritma 10ml gacha metanol bilan suyultiriladi.

Tizimning yaroqliligini tekshirish uchun eritma. 0.005g bromgeksin yot aralashmasining standart namunasi 9 ml metanolda eritilib, unga 1ml tekshiriluvchi eritma solib, chayqatiladi.

Xromatografiyalash sharoiti.

Kalonka -12,5 x 0,46 sm oktadesilsilil silikogeni (C-18)

QF -3 mkm atsetonitril – pN 7 bo'lgan bufer eritma (80:20)

Oqim tezligi 1,0 ml/min

Detektor – spektrofotometrik, 248nm

Namuna hajmi - 10mkl

Tizimning yaroqliligini tekshirish uchun tayyorlangan eritma xromatografiyalanadi.

Komponentlarning nisbiy ushlanish vaqti:

bromgeksin yot aralashmasi – 0,4;

bromgeksin 1.00 (11min) cho'qqilar intensivligining nisbati (R) -12,0 dan ortiq;

solishtiriluvchi eritma va tekshiriluvchi eritmalar xromatografiyalanadi.

Tekshiriluvchi eritma xromatografiyasini qayd etish vaqti cho'qqi ushlanish vaqtidan 2,5 marta ko'p bo'lishi lozim.

Tekshiriluvchi eritma xromatografiyasidagi istalgan ayrim yot aralashma cho'qqisining maydoni solishtiriluvchi eritma xromatografiyasidagi cho'qqi maydonidan 2 martadan ko'p bo'lmasligi kerak. (0,2% dan kam); tekshiriluvchi eritmasida xromatogrammasida istalgan boshqa ayrim yot aralashma cho'qqisining maydoni solishtiriluvchi eritma xromatogrammasidagi cho'qqi maydonidan ko'p bo'lmasligi (0,1% dan kam) lozim. Tekshiriluvchi eritma xromatogrammasidagi yot aralashmalarga tegishli cho'qqilar maydonining yig'indisi solishtiriluvchi eritma xromatogrammasidagi cho'qqi maydonidan 3 barobardan ortiq bo'lmasligi kerak. (0,3 % dan kam) solishtiriluvchi eritma xromatogrammasidagi cho'qqi maydonidan 2 barobardan kam bo'lgan cho'qqilar etiborga olinmaydi (0.05%).

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

Ushbu laboratoriya darsi 3 darsga mo'ljallangan. Birinchi laboratoriya darsi davomida talabalar xar ko'rsatkichni aniqlash uchun avval bayonnoma tuzishadi. Bayonnomada xar bir ko'rsatkichni aniqlash tartibi to'liq yoritiladi. So'ng Talabalar 3 guruxga bo'linadi va laboratoriya ishi bajariladi va olingan natijala baennomada rasmiylashtiriladi. Xar gurux uzi validatsion gurux raxbarini tayinlaydi. Talabalar usulning validatsion parametrlari bo'lgan qaytaruvchanlik va sezgirlik aniqlashni bajarish tartibini avval bayonnoma daftariga to'liq eritadi. Talaba tomonidan ezilgan valadatsion ishni bajarish tartibi gurux raxbari tomonidan tekshiriladi. So'ng talaba ishni bajarishni boshlaydi. Olingan natijalar asosida xisobot shakllantiriladi va tegilshli xulrsalar beriladi. Laboratoriya darsi davomida gurux o'qituvchisi doimiy ravishda talabalarni nazorat qiladi va olib borayotgan ish yuzasidan muxokama tarzida tekshiradi.

2-mavzu bo'yicha laboratoriya ishini bajarish davomida

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalariga kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo'llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud.

Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish xarakteristikasi mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'q qilinishi lozim.

Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shartlari temperature 110-140 S daquriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Analitik tahlil uslubining xususiyligi dori preparati tarkibidagi ta'sir etuvchi biologik faol moddani tuzilishi aniq bo'lgan standart namuna bilan xromatogrammadagi cho'qqilarning ushlanish vaqti va spektrni solishtirish yo'li bilan tasdiqlanadi.

Uslubning xususiyligini baholash dori preparatining YUSXromatogrammasini platsebo (faol substansiya saqlamagan barcha yordamchi moddalarning aralashmasi)ning ta'sir etuvchi modda standart namunasi yoki ta'sir etuvchi modda standarti qo'shilgan namunaning xromatogrammasi bilan solishtirib amalga oshiriladi.

Keysni bajarish bo'yicha topshiriqlar:

-dori preparatini tayyorlash jarayonida foydalanilgan barcha yordamchi moddalar xromatografiyalash sharoitida xromatogrammada cho'qqi bermaydi yoki bergan cho'qqilarda aniqlanuvchi moddaga hos bo'lgan cho'qqilardan keskin farq qiladi;

- ekstrakt tarkibidagi ta'sir etuvchi modda ekstrakt tarkibida boshqa moddalar bo'lishiga qaramay ishonarli tarzda aniqlanadi.

- dori preparati tarkibidagi ta'sir etuvchi moddaning chinligi kimyoviy tuzilishi aniq bo'lgan standart namuna bilan solishtirib isbotlangan

Solishtirish xromatogrammadagi cho'qqilarning ushlanish vaqti va turli to'lqin uzunliklaridagi spektrlari yordamida amalga oshirilgan.

Adabiyotlar:

1. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесены Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.
4. Руководство правила для производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного назначения Таможенного Союза (правила для управления производственной практикой – Good Manufacturing Practice – GMP) – М.: Remedium, 2012. – 264 с.
5. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
6. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.
7. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology// Dir/75/318/EEC/- 1994

8. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use.- Geneva. 1996

1-2 Mavzu. Retrospektiv validatsiya.

Mazmuni: Davlat nazoratidan O'zbekistonda ishlab chiqarilgan va import orqali kelayotgan barcha dori vositalari, tibbiyot texnikasi va tibbiyotda ishlatiladigan buyumlar o'tkaziladi.

Dori vositalari sifatining Davlat nazorati quyidagi tartibda olib boriladi:

- dastlabki nazorat;
- keyingi tanlab nazorat o'tkazish;
- arbitraj nazorat;

Dastlabki nazoratdan quyidagi dori vositalari o'tkaziladi:

- O'zRSSV tomonidan birinchi marta tibbiyotda ishlatishga ruxsat etilgan;
- sanoatda birinchi marta seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- birinchi marta yangi texnologiya bo'yicha olingan, yangi dozada, dori shaklda va tarkibda seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- sifati yomonlashgani sababli Bosh boshqarma tomonidan shu nazoratdan o'tkazish talab etilgan.

Ishlab chiqaruvchi korxona yangi dori vositasini ishlab chiqarish haqida Bosh boshqarmaga ma'lum qilib, undan dastlabki nazorat o'tkazish va preparatni qayd etish haqida ruxsatnoma olishi, dastlabki seriyalardan (5 ta dan kam bo'lmagan) namunalar yuborishi kerak.

Seriyalardan dastlabki nazorat uchun namunalar olish ishlab chiqaruvchi korxonadagi nazorat qiluvchi xizmat tomonidan olib boriladi. Namunalar Bosh boshqarmaga tasdiqlangan ro'yxat bo'yicha yuboriladi. In'eksion eritmalar va ko'z tomchilari mavjud yo'riqnomalar talabiga binoan «Mexanik aralashmalar» ko'rsatkichi bo'yicha tekshirilgan bo'lib, olingan natijalar nazorat tahlil laboratoriyalari tomonidan Bosh boshqarmaning ko'rsatmalariga asosan yozma ravishda keltirilgan bo'lishi kerak. Hamma ishlab chiqarilgan dori vositalarining namunalari Bosh boshqarmaga O'zR SSV da qayd etilgan ularning dori moddasi (substansiya) sifatini baholovchi hujjat bilan birgalikda taqdim etiladi. Qayd qilish guvohnomasini yoki ruxsatnomasini olmaguncha barcha seriyalab ishlab chiqarilgan dori vositalari sotuvga ruxsat etilmaydi. Dori vositasi sifatida (5 ta seriyadan kam bo'lmagan) me'yoriy hujjat talablariga javob bergan taqdirdagina Bosh boshqarma tomonidan ushbu dori vositasi dastlabki nazoratdan keyingi nazoratdan o'tkaziladi.

Agar dori vositasining sifati talabga javob bermasa, u dastlabki nazoratdan yana qayta o'tkaziladi, bunda seriyalar soni Bosh boshqarma tomonidan ko'rsatiladi. Dastlabki nazorat shartnoma asosida ekspertiza markazi tomonidan amalga oshiriladi.

Keyingi tanlab o'tkaziladigan nazoratdan barcha seriyalab chiqariladigan dori vositalari o'tkaziladi.

Ushbu nazoratdan o'tkazish uchun namunalar ishlab chiqaruvchi korxonaning sifatini baholash mutaxassislari tomonidan dori vositasini olishning barcha bosqichlarida, ya'ni xomashyodan tortib to saqlash jarayonigacha olib boriladi.

Tayyor mahsulot sifatni baholovchi Davlat standarti – Davlat farmakopeyasining “Tabletkalar”, “In'eksion dori turlari” va boshqa umumiy maqolalari, shuningdek xususiyl me'yoriy hujjatlar (VFM, FM) bo'yicha baholanadi.

Hozirgi kunda sanoatda ishlab chiqarilgan dori vositalari dorixona retsepturasining 95% dan oshig'ini tashkil etib, ularning ishlatilishi yanada oshib bormoqda. Sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining farmatsevtik tahlili birinchi navbatda ishlab chiqaruvchi korxonaning nazorat texnik bo'limi (NTB) da, keyinchalik majburiy sertifikatlash sertifikatlashtirish organlarining nazorat-analitik laboratoriyalarida olib boriladi.

Sanoatda ishlab chiqariladigan dori shakllari, individual dori moddalardan farq etib, ular ko'p komponentli, ya'ni ta'sir etuvchi moddalar bitta bo'lmay, bir nechta, shuningdek ta'sir etuvchi moddalardan tashkari ular tarkibida to'ldiruvchilar – shakar, kraxmal, talk, glyukoza, natriy gidrokarbonat va boshqalar ham bo'lishi mumkin. To'ldiruvchilar ishlatiladigan miqdorda indifferent bo'ladilar, ammo ular tanlangan tahlil usuliga, dori vositasining turg'unligiga, tashqi ko'rinishiga, saqlanishiga ta'sir etishi mumkin. SHuning uchun sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining tahlil usullarini tanlash nihoyatda katta ahamiyatga ega va bunda ushbu dori vositasi tarkibiga kirgan har bir dori moddaning fizik-kimyoviy xususiyatlari e'tiborga olinishi kerak. Namunalar ushbu korxonaning nazorat qiluvchi xizmati va Bosh boshqarmaning (farminspeksiya) vakillari bilan birgalikda olinadi. Namunalarni shuningdek, Bosh boshqarmaning ko'rsatmasiga binoan, boshqa mas'ul korxonalarning vakillari bilan birgalikda ham (davolash korxonalari, dorixonalar) olish mumkin.

Namunalar korxonaning xati, o'rtacha namunani olish haqidagi akti hamda ushbu dori vositasining sifatini tasdiqlovchi hujjatlar bilan birgalikda Markazga yuboriladi. Dori vositasining sifati talabga javob bermagan taqdirda Bosh boshqarma ishlab chiqaruvchi korxonaga yozma xulosa va tahlil protokolini taqdim etadi.

Arbitraj nazorat o'tkazish. Dori vositasining sifati to'g'risida shubha tug'ilib, uni etkazib beruvchi korxona bilan qabul qilib oluvchi muassasa o'rtasida kelishmovchiliklar bo'lganda arbitraj nazorat o'tkaziladi.

Farmatsevtik inspeksiya farmatsevtika sanoati va Dori-darmon uyushmasiga qarashli barcha muassasalarda dori moddalari sifati ustidan nazorat o'tkazishni tashkil qiladi va uning qaysi darajada yo'lga qo'yilganligi, korxonalarning dorilar ishlab chiqarish jarayonida Davlat standartlari, texnik shartlar, Davlat farmakopeyasi va boshqa me'yoriy hujjatlar talabiga rioya qilishini tekshirib turadi.

Davlat nazorat inspeksiyasi me'yoriy hujjati bo'lmagan yoki unda ko'rsatilgan talablarga to'la javob bermagan dori-darmon va tibbiy texnika vositalarini ishlab chiqarishni taqiqlash huquqiga ega.

Hozirgi vaqtda dori – darmonlarning sifati va terapevtik faolligini yanada oshirish uchun ularning sifatini nazorat qilish hamda standartlash borasida quyidagi ishlarni amalga oshirish ko'zda tutilmoqda:

- zamonaviy fizik-kimyoviy usullarni farmatsevtik tahlilga yana keng joriy etish;
- davlat nazorati uchun to'la va aniq ma'lumot beruvchi radiobiologik, immunobiologik, immunokimyoviy va mikrobiologik usullarni chuqur o'rganish;
- davlat standartlarini qayta ishlab chiqish;
- me'yoriy hujjatlarga kiritilgan talablarni mukamallashtirish;
- ba'zi tayyor dori turlari uchun me'yoriy hujjatlarga qo'shimcha talablar kiritish va boshqalar.

Sanoatda ishlab chiqariladigan dori turlariga quyidagilar kiradi: aerosollar, ko'z tomchilari, granularlar, ine'ksion dori turlari, kapsulalar, surtmalar, tindirmalar, plastyr, substansiya-kukunlar, siroplar, shamchalar, tabletkalar, ekstraktlar, emulsiyalar va b.

Sogʻlikni saqlash xodimlari oldiga qoʻyilgan muxim vazifalardan biri, bu mamlakat axolisini kuchli biologik taʼsirga ega va yuqori sifatli dori vositalari bilan taʼminlashdir. Yangi dori vositalari ishlab chiqarilishining tez surʼatda oʻsib borishi bilan bir qatorda, sanoatga qarashli barcha muassasalar (nazorat analitik laboratoriyalari) da ularning sifatini nazoratdan oʻtkazish xizmati ham doimiy rivojlanib bormoqda.

Bosh boshqarma va unga qarashli markaziy laboratoriyalar tomonidan Vatanimizda ishlab chiqariladigan, chet eldan keltiriladigan barcha kimyo-farmatsevtik preparatlar, antibiotik, vitamin, hayvon va oʻsimlik mahsulotlaridan tayyorlanadigan organo va fito, hamda radiofarmatsevtik preparatlarni, ularni olishda ishlatiladigan dastlabki xom-ashyolarni va oraliq mahsulotlarni doimiy sifat nazoratidan oʻtkazib turadi.

Farmatsevtik inspeksiya dorilar sifatini nazorat qilishni, dori ishlab chiqarish korxonalaridagi texnik nazorat boʻlimi (TNB), nazorat analitik laboratoriyalari va tegishli dori moddalarni standartlash va sifatini nazorat qilishga vakolatli ilmiy-tekshirish institutlari orqali amalga oshiradi.

Barcha dori ishlab chiqarish korxonalari faoliyatida doimiy sifat nazorati oʻtkazib turish ularga qarashli mavjud texnik nazorat boʻlimi (TNB)ning zimmasiga yuklatilgan.

TNB asosiy vazifalardan biri - bu FM, davlat va tarmoq standartlari, hamda boshqa sifat nazorati oʻtkazilishiga doir hujjatlar asosida sifatli mahsulot chiqarish, korxonaning barcha boʻlimlarida ishlab chiqarish intizomini mustahkamlash va olinayotgan dori moddalar sifatini oshirishga qaratilgan.

TNB oʻziga tegishli laboratoriyalar orqali dorini olishda ishlatiladigan boshlangʻich mahsulotdan boshlab, to oxirgi bosqich, yaʼni tayyor dori moddasi olinishiga qadar uning ustidan texnologik va sifat nazoratini oʻtkazib turadi. Ayniksa, yangi ishlab chiqarilgan tayyor dori moddasini analitik laboratoriyalarda DF yoki VFM talablari asosida sinchiklab sifat nazoratidan oʻtkaziladi. SHuningdek, TNB dori moddani olishda ishlatiladigan xom-ashyo va undan olingan tayyor dori vositalarini omborxonalarda saqlash sharoiti, qadoqlash vositalari qanchalik normativ hujjat talablariga javob berishini hamda dori-darmonlarga doir tegishli hujjatlarni toʻgʻri rasmiylashtirishni tekshirib turadi.

Sanoat korxonalarida dori vositalari ishlab chiqarish texnologiyasini tartibga solib va koʻplab ishlab chiqarilayotgan mahsulot sifatini nazorat qilishga oid asosiy hujjat sifatida maxsus tuzilgan sanoat reglamentidan (ishlab chiqarish tartibnomasidan) foydalaniladi. Bu hujjat ham dori vositalari sifatini baholashda DF, FM, VFM kabi qonuniy kuchga egadir. Sanoat ish tartibini (reglamentni) tarmoq ilmiy tekshirish instituti xodimlari bilan ishlab chiqarish korxonasi va uning tajriba (eksperimental) boʻlimi xodimlari hamkorlikda tuzib chiqadi va Sogʻliqni saqlash vazirligi, Oʻzfarmosanoat tizimiga tegishli vakolatli korxona tomonidan tasdiqlangandan keyin kuchga kiradi.

Sanoat ish tartibi dori moddasini ishlab chiqarishda tegishli quyidagi masalalarni oʻz ichiga oladi:

- Olinadigan moddaning (mahsulotning tavsifi, uni ishlab chiqarishining kimyoviy va texnologik chizmasi) olish jarayonida mavjud boʻladigan oraliq moddalar;
- Xom-ashyo, dori olishda ishlatiladigan asbob-uskuna (apparatura)larni jihozlash chizmasi va texnologik jarayonning bayoni;
- Ishlab chiqarish chiqindisi toʻgʻrisida maʼlumot va koʻrsatmalar.

Barcha dori ishlab chiqarish korxonalari faqat texnik nazorat bo'limi tekshirib qabul qilgan mahsulotlarinigina sotuvga chiqaradi va ularga korxona me'yoriy hujjatlarda keltirilgan talablarga monandligi to'g'risida maxsus pasport yoki boshqa hujjat beradi.

SHuning uchun dori moddalarning olishda sifatini kafolatli bo'lishida hamma texnologik shart-sharoitlarga, xom ashyo va qo'shimcha mahsulotlarga, jihozlash materiallarga va boshqalarga e'tibor berish kerak.

Dori preparatlar bu alohida mahsulot bo'lib, uni iste'molchi o'z holicha sifatini baholay olmaydi. Hozirgi kunda dori vositalarining sifatini ta'minlashga qaratilgan halqaro amaliyotda muhim hisoblangan qoidalar (standartlar) mavjud bo'lib ularga quyidagilar kiradi:

- ✓ GMP – Good manufacturing practice;
(yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti)
- ✓ GLP – Good laboratory practice;
(yaxshilaboratoriya amaliyoti)
- ✓ GCP – Good clinical practice;
(yaxshiklinik amaliyoti)
- ✓ GPP – Good pharmacy practice;
(yaxshidorixona amaliyoti)

GMP – standarti shunday qoidalarni belgilab beradiki, bunda har bir farmatsevtik mahsulotga xos bo'lgan doim ham yo'qotib bo'lmaydigan havf xatarni oldini olish imkonini beradi.

GLP standarti esa o'z ichiga laboratoriyalarda o'tkazilgan tadqiqotlar natijalari va xulosalariga baho beruvchi mezonlar yig'indisini olgan qoidalaridir.

Bu qoidalar dori vositalarining faolligi va havfsizligini baholashda qo'llanilgan tadqiqotlarga tegishli bo'lib, kimyoviy ishlab chiqarishning atrof muhitga ta'sirini o'rganishda va farmatsevtik tahlil amaliyotida qo'llaniladi.

YUqori samarali va xavfsiz dori vositalarini yaratish farmatsevtik mahsulotning olish jarayonining barcha bosqichlaridagi:

- Biologik faol modda sintezining mo'tadil usullarini tanlash;
- Kimyoviy va fizik-kimyoviy xususiyatlarini o'rganish;
- Zaharililigi va biologik faolligini o'rganish;
- Texnologiyani ishlab chiqish;
- Tayyor mahsulot ishlab chiqishni yo'lga qo'yish muammolarini kompleks echishni talab etadi.

YAngi dori moddalarni ishlab chiqishda va ularni standartlashda yuqori sezgirlikka va xususiylikka ega bo'lgan quyidagi:

- Element mikrotahlil,
- YAMR – spektroskopik,
- IQ va UB – spektrofotometrik,
- mass-spektrometrik,
- xromatografik,
- mikrobiologik,
- fermentativ va boshqa usullardan foydalaniladi.

SHuningdek,:

- titrimetrik,

- gravimetrik,
- polyarografik, polyarimetrik va boshqa an'anaviy usullardan ham foydalanish mumkin.

Tayyor mahsulotning sifati, uni olishda foydalanilgan xom ashyodan tortib, texnologik jarayon, yordamchi mahsulotlar, oraliq mahsulotlarning sifati bilan uzviy bog'liq bo'lganligi uchun, ishlab chiqarish jarayon amaldagi MH: texnik shartlar, reglamentlar, sanoat standartlari, ishlab chiqarish instruksiyalari, FM va boshqa talablari asosida to'liq nazorat qilinishi kerak.

Nikotin kislotasining miqdorini aniqlash

Kuchsiz kislotalarni kuchli asoslar bilan titrlaganda hosil bo'lgan tuz gidrolizlanib, eritmada ishqoriy muhit hosil qilganligi uchun ishqoriy sharoitda rang o'zgartiruvchi indikatorlardan (fenolftalein) foydalaniladi.

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

Ushbu laboratoriya darsi 1 darsga mo'ljallangan. Laboratoriya darsi davomida talabalar xar ko'rsatkichni aniqlash uchun avval bayonnoma tuzishadi. Bayonnomada xar bir ko'rsatkichni aniqlash tartibi to'liq yoritiladi. So'ng Talabalar 3 guruxga bo'linadi va laboratoriya ishi bajariladi va olingan natijala baennomada rasmiylashtiriladi. Xar gurux uzi validatsion gurux raxbarini tayinlaydi. Talabalar usulning validatsion parametrlari bo'lgan qaytaruvchanlik va sezgirlik aniqlashni bajarish tartibini avval bayonnoma daftariga to'liq eritadi. Talaba tomonidan ezilgan valadatsion ishni bajarish tartibi gurux raxbari tomonidan tekshiriladi. So'ng talaba ishni bajarishni boshlaydi. Olingan natijalar asosida xisobot shakllantiriladi va tegilshli xulrsalar beriladi. Laboratoriya darsi davomida gurux o'qituvchisi doimiy ravishda talabalarni nazorat qiladi va olib borayotgan ish yuzasidan muxokama tarzida tekshiradi.

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyidaovqatlanish va oziq ovqat mahsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo'llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart.

Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140 S daquriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Keys : Infuzion eritmalarini ishlab chiqarishda havflarni analizini Isikava diagrammasi orqali aniqlang

Infuzion eritmalar ishlab chikarish texnologik jarayonlarining xavflarni baxolash va ularning taxlilining tadvikotlari olib borishning algoritmi taklif kilingan. Risklarni identifikatsiyalash Isikava Diagrammasini kullash orkali bajarilgan. Xavflar va kritik nazorat nuktalarining taxlili – HACCP usuli (Hazard Analysis and Critical Control Points) da risklarni baxolash va ularning taxlili olib borilib, infuzion eritmalar ishlab chikarish jarayonlarining kritik va kritik bulmagan nuktalari aniklanib baxolangan.

Keysni bajarish uchun topshiriqlar:

1. Bajariladigan ishning algoritmini tuzish
2. Havflarni aniqlash
3. Havflarni baholash

Adabiyotlar:

1. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесены Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.
4. Руководство правила для производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного назначения Таможенного Союза (правилана для управления производственной практики– Good Manufacturing Practice – GMP)- – М.: Remedium, 2012. – 264 s.
5. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
6. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.

7. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology// Dir/75/318/EEC/- 1994.
8. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use.- Geneva. 1996
- 9.

3-4.Mavzu: Farmatsevtik ingredientlar validatsiyasi

Laboratoriya ishini batafsil rejasini:

- 1.Oraliq maxsulotlar qo'yiladigan talablar
2. Tayyor maxsulotlarga qo'yiladigan talablar
3. Oraliq xamda tayyor maxsulot uchun spetsifikatsiyalar ishlab chiqish.

Maqsadi: Analitik usullar validatsiyasi natijalarini kayta ishlash. Sistematik, kuzatish va o'rtacha nisbiy xatoliklarni hisoblash. Usulning to'g'riligini baxolash. Usulning korrelyatsion koeffitsientini hisoblash. Fisher kriteriyasi orqali sezgir usulni tanlash. Dorivositallarni ishlab chiqarishda boshlang'ich, oraliq xamda tayyor maxsulot uchun spetsifikatsiyalar ishlab chiqish. Validatsiya davomida belgilangan kritik nuqtalariga (kritik chegaralarga) spetsifikatsiya ishlab chiqish.

Talabalar dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich, oraliq xamda tayyor maxsulot uchun spetsifikatsiyalar ishlab chiqishni o'rganishlari uchun ularga tozalangan suv va in'eksiya uchun ishlatiladigan suvni taxlil beriladi va quyidagi talablar asosida taxlil va rasmiylashtirish usullari olib boriladi.

In'eksiya dori shakllari (in'eksiya uchun eritmalar, suspenziya, emulsiyalar) quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha DF XI ning "In'eksiya uchun dori shakllari" maqolasi va xususiy maqolalarda keltirilgan talablarga binoan tahlil kilinadi:

- tashqi ko'rinishi (tavsiflanishi);
- sterilizatsiya va quyish shartlari;
- chiniqligi;
- tiniqligi;
- rangliliqligi;
- kislotaligi yoki ishqoriyligi, pH va mexanik aralashmalar;
- zichligi;
- qovushqoqligi;
- yot moddalar;
- osmolyarligi;
- to'ldirilish hajmi (ampula, flakon va b);
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- sterilizatsiya;
- zarrachalar kattaligi (suspenziyalar uchun);
- miqdoriy tahlil;

In'eksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllari quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha tahlil qilinadi:

- tashqi ko'rinishi (tavsiflanishi) chiniqligi;
- o'rtacha og'irligi va og'irligi bo'yicha bir xilligi;
- tiniqligi;
- rangliliqligi;

- kislotalik yoki ishqoriyligi, pH va mexanik aralashmalar, yot moddalar;
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- xloridlar, sulfatlar va b.
- kuritgandagi massaning yo‘qolishi yoki suv (K.Fisher usulida aniqlanadi);
- idishdagi dori modda og‘irligi (ampula, flakon va boshqalar);
- sulfat kuli va og‘ir metallar, sterilligi;
- dozalar bir xilligi;
- miqdoriy tahlil;

Parenteral dori preparatlarning rangi DF X1 nashrida keltirilgan «Suyuqliklarning rangini aniqlash» maqolasi bo‘yicha ranglilik etalonlari bilan yoki xususiy maqolada keltirilgan ko‘rsatmalar bo‘yicha aniqlanadi.

In’eksion eritmalarining idishlardagi hajmi nominal hajmdan ko‘p bo‘lishi kerak (13-jadval).

17-jadval

Idishlardagi in’eksion eritmalarining hajmi

Nominal hajm, ml	To‘ldirish hajm, ml		To‘ldirishni nazorat qilish uchun olingan idishlar soni, ta
	Qovushqoq bo‘lmagan eritmalar	Qovushqoq (vyazkie) eritmalar	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,0	51,50	5
50,0 dan ko‘p	nominaldan 2% ga ko‘p	nominaldan 3% ga ko‘p	

Hajmi 50 ml gacha bo‘lgan idishlardagi nominal hajm kalibrlangan shpris yordamida, 50 ml va undan ko‘p bo‘lganlarida – kalibrlangan silindrlarda $20 \pm 2^{\circ}\text{S}$ haroratda aniqlanadi.

Eritmalar hajmi nominal hajmdan kam bo‘lmashligi kerak. Parenteral dori vositalari umumiy yoki xususiy maqolalarda keltirilgan usullarda sterillanadi (sterillash DF XI nashr, 2 qism, 187 b, zaharlilik 182 b va pirogenligi 183 b).

Shuningdek, bunday dori vositalari mexanik aralashmalarga tekshiruvdan o‘tishi kerak.

Quruq parenteral dori vositalarining o‘rtacha og‘irligi tekshiriladi. Bunda 20 ta ochilgan idishlar 0,001g aniqlikda og‘irliklari alohida-alohida o‘lchanadi, idish ichidagi dori moddasi suv yoki maqolada keltirilgan erituvchi yordamida yuviladi, $100-105^{\circ}\text{S}$ haroratda 1 soat davomida quritiladi. Idishlar va boshqa vositalarining (qopqoq) yana og‘irligi o‘lchanadi. So‘ngra 20 ta idishning o‘rtacha og‘irligi va har bir idishdagi dori preparatining og‘irligi hisoblanadi.

Har bir idishdagi og‘irlik o‘rtacha og‘irlikdan jadvalda keltirilgan chetlanishlarga mos kelishi va bu chetlanishlar $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

Bitta idishdagi modda og‘irligining chetlanishi

Idishdagi modda, g	Yo‘l qo‘yilgan chetlanish, %
0,1 va undan kam	$\pm 10,0$
0,1 dan ko‘p va 0,3 dan kam	$\pm 7,5$

0,3 va undan ko‘p	$\pm 5,0$
-------------------	-----------

Agar 2 ta idishdagi modda og‘irligidagi chetlanish jadvaldagiga mos kelmasayu, lekin $\pm 15\%$ dan oshmasa, unda tekshiruvlar yana 40 ta idishlarda olib boriladi. Bunda topilgan chetlanishlar jadvaldagidan bittasi ham katta bo‘lmasligi kerak.

20 ta idishdagi moddaning o‘rtacha og‘irlikdagi chetlanishi xususiy maqolada keltirilgan nominal miqdorga nisbatan $\pm 5\%$ gacha bo‘lishi kerak. 0,05 g va undan kam og‘irlikda dori moddasini saqlaydigan in‘eksiya uchun quruq steril dori vositalari va suspenziyalar dozalarining bir xilligiga tekshiriladi.

Tekshirishlar 10 ta idishlarda alohida-alohida xususiy maqoladagi miqdoriy tahlil usullari yordamida olib boriladi. Idishlardagi dori modda miqdori nominaldan $\pm 15\%$ gacha chetlanishi mumkin. Agar har bir idishdan chetlanish $\pm 15\%$ oshib ketsayu, lekin $\pm 25\%$ gacha bo‘lsa, unda tekshiruvlar qo‘shimcha yana 20 ta idishlarda olib boriladi. Bunda har bir idishdagi modda miqdordagi chetlanish $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

Suspenziyalar uchun qatlamlar ajralishi tekshiriladi. Bunda agar xususiy maqolalarda boshqa yo‘riqlar ko‘rsatilmagan bo‘lsa, suspenziyalar chayqatib bo‘lgandan so‘ng qatlamlarning ajralish vaqti 5 minutdan kam bo‘lmasligi kerak. Suspenziyalar 0840 sonli ignadan shprisga osongina o‘tish kerak.

Kutilayotgan natija: Talabalar oraliq xamda tayyor maxsulot uchun spetsifikatsiyalar ishlab chiqish usulining validatsion parametrlarini aniqlash tartibini o‘rganishi kutilmoqda.

Laboratoriya darsini o‘tkazish qoidalari:

Ushbu laboratoriya darsi 1 darsga mo‘ljallangan. Laboratoriya darsi davomida talabalar xar ko‘rsatkichni aniqlash uchun avval bayonnoma tuzishadi. Bayonnomada xar bir ko‘rsatkichni aniqlash tartibi to‘liq yoritiladi. So‘ng Talabalar 3 guruxga bo‘linadi va laboratoriya ishi bajariladi va olingan natijala baennomada rasmiylashtiriladi. Xar gurux uzi validatsion gurux raxbarini tayinlaydi. Talabalar usulning validatsion parametrlari bo‘lgan qaytaruvchanlik va sezgirlik aniqlashni bajarish tartibini avval bayonnoma daftariga to‘liq eritadi. Talaba tomonidan ezilgan valadatsion ishni bajarish tartibi gurux raxbari tomonidan tekshiriladi. So‘ng talaba ishni bajarishni boshlaydi. Olingan natijalar asosida xisobot shakllantiriladi va tegilshli xulrsalar beriladi. Laboratoriya darsi davomida gurux o‘qituvchisi doimiy ravishda talabalarni nazorat qiladi va olib borayotgan ish yuzasidan muxokama tarzida tekshiradi.

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo‘ygan talabalarigina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so‘ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog‘ida yozilgan ko‘rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so‘ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig‘ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to‘kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko‘rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch

xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo'llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140 S daquriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi

Adabiyotlar:

1. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесен Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.
4. Руководство правила для производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного назначения Таможенного Союза (правилана для управления производственной практики— Good Manufacturing Practice – GMP)- – М.: Remedium, 2012. – 264 s.
5. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
6. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.
7. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology// Dir/75/318/EEC/- 1994.
8. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use.- Geneva. 1996

5-6.Mavzu: Suv va havo ta'minlash sistemalari validatsiyasi.

Laboratoriya ishining batafsil rejasi:

1. Suvni tayyorlash tizimini validatsiyasi.
2. Kritik nuqtalarni belgilash
3. Tegishli spetsifikatsiyalar ishlab chiqish.

Maqsadi:In'eksion dori vositalariga tozalangan suvni tayyorlash tizimini validatsiyasini ishlab chiqarish. Kritik nuqtalarni aniqlash. Oraliq va tayyor maxsulot uchun spetsifikatsiyala rishlab chiqish.

Suvning sifatiga qo'yilgan talablar turli davlatlarda turlicha. Quyida Yevropa, AQSh va Rossiya davlatlarida suvning sifatiga qo'yilgan talablar tasnifini ko'rib chiqamiz.

Yevropada dori vositalarini ishlab chiqarishda foydalanadigan suvning sifatiga qo'yilgan talablar Yevropa farmakopeyasida (EP) keltirilgan. Unga ko'ra suv quyidagi turlarga bo'linadi:

- tozalangan suv;
- yuqori darajada tozalangan suv;
- in'eksiya uchun suv.

Boshqa turdagi suvlardan ham foydalanish mumkin. 19 - jadvalda suvning sifat ko'rsatkichlari va ularning me'yorlari keltirilgan.

19 - jadval

Suvning sifat ko'rsatkichlari va ularning me'yorlari

№	Ko'rsatkich	O'lchov birligi	Balk formadagi tozalangan suv	Yuqori darajada tozalangan suv	Balk formadagi in'eksiya uchun suv
1	Mikroblifloslanish	KOE*	1 ml da 100	100 ml da 10	100 ml da 10
2	Umumiy organik uglerod (UOU-TOS)	mg/l (ppb*)	0,5 (500)	0,5 (500)	0,5 (500)
3	O'tkazuvchanlik	mkCm/sm 20 ⁰ S da	4,3	1,1	1,1
4	Nitratlar	ppm**	0,2	0,2	0,2
5	Aluminiy	ppb**	10	10	10
6	Og'ir metallar	ppm**	0,1	-	-
7	Bakterial endotoksinlar	YeD/ml (IU/ml)	***	<0,25	<0,25

*KOE – koloniya hosil qilish birligi

** ppb- milliardga to'g'ri keluvchi qism, ppm - millionga to'g'ri keluvchi qism

***<0,25 bakterial endotoksinlarni keyinchalik olib tashlanmagan dializ uchun ishlatiladigan eritmalarni ishlab chiqarishda qo'llaniladigan tozalangan suvdan foydalanilganda.

Tozalangan suv (*Purified Water - PW*) – sterillik va apirogenlik talab etilmagan dori vositalari uchun mo'ljallangan suv. Tozalangan suv ikki xil bo'ladi: tozalangan suv balk-formada (qadoqlanmagan, ishlab chiqarishda qo'llaniladi) va tozalangan suv (qadoqlangan o'ramda).

Tayyorlash usullari: distillyatsiya, ion almashinish, qaytar osmos yoki inson uchun mo'ljallangan suvga qo'yilgan talablarga javob beruvchi suvdan (ichiladigan suv) olinadigan boshqa usul. Suvning o'tkazuvchanligi 20 - jadvalda keltirilgan me'yorlardan (tegishli haroratlarda) oshmasligi kerak.

20 - jadval

Suvning o'tkazuvchanligiga qo'yilgan talablar va me'yorlari (tegishli haroratlarda)

Harorat, S	0	10	20	25	30	40	50	60	70	75	80	90	100
O'tkazuvchanlik, mkSm/sm	2,4	3,6	4,3	5,1	5,4	6,5	7,1	8,1	9,1	9,7	9,7	9,7	10,2

Tozalangan suv (qadoqlangan o'ramda) uchun yuqorida qayd etilgan ko'rsatkichlardan tashqari kislotalilik, ishqoriylik, oksidlanuvchi moddalar miqdori, xloridlar, sulfatlar, ammoniy, kalsiy, magniy va quruq qoldiq miqdorlari nazorat etiladi.

Yuqori darajada tozalangan suv (*Highly Purified Water - HPW*) – yuqori biologik sifat talab etiladigan dori vositalarini tayyorlash uchun mo'ljallangan suv.

Tayyorlash usullari: ikki marotaba qaytar osmos boshqa tan olingan usullar bilan birgalikda, masalan ultrafiltrlash va deionizatsiyalash usullari.

21 - jadval

Yuqori darajada tozalangan va in'eksiya uchun suvning o'tkazuvchanligiga qo'yilgan talablar va me'yorlari (tegishli haroratlarda)

Harorat, S	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
O'tkazuvchanlik, mkSm/sm	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4	1,5	1,7	1,8	1,9	2,1
Harorat, S	60	65	70	75	80	85	90	95	100			
O'tkazuvchanlik, mkSm/sm	2,2	2,4	2,5	2,7	2,7	2,7	2,7	2,9	3,1			

In'eksiya uchun suv (*Water for Injections - WFI*) – parenteral dori vositalarini tayyorlash uchun mo'ljallangan suv (substansiyalarni eritish yoki suyultirish uchun mo'ljallangan balk - formadagi in'eksiya uchun suv), yoki parenteral qo'llash uchun mo'ljallangan dori vositalari uchun (sterillangan in'eksiya uchun suv).

Balk - formadagi in'eksiya uchun suv (*Water for Injections in bulk - WFI*) - inson uchun mo'ljallangan suvga qo'yilgan talablarga javob beruvchi suvdan (ichiladigan suv) olinadigan yoki tozalangan suvdan olingan suv. Olinish usuli – distillyatsiya.

Sterillangan in'eksiya uchun suv – (*Sterilized Water for Injections*) – konteynerlarga joylashtirilgan, tiqinlab berkitilgan va issiq sterilizatsiyadan o'tgan balk - formadagi in'eksiya uchun suv. Sterillangan in'eksiya uchun suvning nazorati uchun shuningdek nominal xajmi 10 ml bo'lgan konteynerlarning kislotaliligi va ishqoriyligi, o'tkazuvchanligi (nominal xajmi 10 ml va undan kam bo'lgan konteynerlar uchun maksimum 25 mkSm/sm va maksimum 5 mkSm/sm nominal xajmi 10 ml dan ko'p bo'lgan konteynerlar uchun), oksidlanuvchi moddalar miqdori, xloridlar, nitratlar, sulfatlar, aluminiy, ammoniy, kalsiy, magniy va quruq qoldiq, ko'rinmaydigan zarrachalar, sterilligi va bakterial endotoksinlar miqdorlari nazorat etiladi.

Amerika Qo'shma Shtatlarida suvning quyidagi ko'rinishlari qayd etilgan:

- In'eksiya uchun suv (Water for injection - WFI), USP;
- Bakteriostatik in'eksiya uchun suv (Bacteriostatic water for injection);
- Sterillangan ingalyatsiya uchun suv –(Sterile water for inhalation) ;
- Sterillangan in'eksiya uchun suv –(Sterile water for Injection);
- Sterillangan irrigatsiya uchun suv –(Sterile water for irrigation);
- Tozalangan suv (Purified water);
- Sterillangan tozalangan suv (Sterile purified water).

18-jadvalda ikki xil suv uchun AQSh ning USP-34 bo'yicha sifat ko'rsatkichlari keltirilgan.

Umumiy organik uglerod (UOU-TOS) va o'tkazuvchanlik USP ga 1996 yilda, Yevropa Farmakopeyasiga esa – keyinroq.

Bugungi kunda Rossiyada suv uchun 2 ta maqola mavjud.

Tozalangan suv. FM 42-2619-97. In'eksiya uchun mo'ljallanmagan dori vositalarini tayyorlash uchun qo'llaniladi. Tiniq, rangsiz, xidsiz va mazasiz suyuqlik. Sifat ko'rsatkichlari: rN (5,0 dan 7,0 gacha), quruq qoldiq, qaytaruvchi moddalar, uglerod dioksidi, nitrit va nitratlar, ammiak, xloridlar, sulfatlar, kalsiy, og'ir metallar va mikrobiologik tozaligi (1 ml da mikroorganizmlar 100 dan oshmasligi kerak).

In'eksiya uchun suv. FM 42-2620-97. Olinish usullari: distillyatsiya va qaytar osmos. Sifat ko'rsatkichlari: rN (5,0 dan 7,0 gacha), quruq qoldiq, qaytaruvchi moddalar, uglerod dioksidi, nitrit va nitratlar, ammiak, xloridlar, sulfatlar, kalsiy, og'ir metallar va mikrobiologik tozaligi (1 ml da mikroorganizmlar 100 dan oshmasligi kerak). Apirogen bo'lishi, antimikrob moddalar va boshqa qo'shimchalar saqlamasligi kerak.

AQSh USP -34 bo'yicha suvning sifat ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	Tozalangan suv	In'eksiya uchun suv
Umumiy organik uglerod (UOU-TOS)	500 ppb (643 moddasi bo'yicha)	500 ppb (643 moddasi bo'yicha)
O'tkazuvchanlik	645 moddasi bo'yicha	645 moddasi bo'yicha
Mikroblifloslanish (645 moddasi bo'yicha)	100 KOE/ml	10 KOE/100ml
Bakterial endotoksinlar	-	0,25 TB/ml

Bugungi kunda farmasevtika ishlab chiqarish korxonalarida asosan tozalangan suv (PW), yuqori darajada tozalangan suv (HPW) va in'eksiya uchun suvdan (WFI) foydalanilmoqda.

Tozalangan suv nosteril dori shakllarini tayyorlashda, bug' (par) olish uchun, ampula va flakonlarni (oxirgi chayish jarayonidan tashqari) yuvishda ko'llaniladi.

In'eksiya uchun suv esa steril dori vositalarini tayyorlash va birlamchi o'ramlarni (qadoqlar) chayish uchun mo'ljallangan. In'eksiya uchun suv turli davlatlarda turli xil usullarda olinadi, masalan AQSh, Rossiya va Yaponiyada distillyatsiya va qaytar osmos usullarida, AQSh va Yaponiyada shuningdek ultrafiltratsiya usulida, Yevropada esa faqat distillyatsiya usulidan foydalanish belgilab qo'yilgan.

Yuqori darajada tozalangan suv EMEA tomonidan birlamchi o'ramlarni oxirgi marta chayish va attestatsiya (validatsiya) (Note for Guidance on Quality Water for Pharmaceutical Use, CPMP/QWP/158/01, EMEA/CVMP/115/01, 2002 yil) jarayonlari uchun tavsiya etilgan.

Suvning sifati doimiy ravishda nazorat etilib turishi kerak.

Kutilayotgan natija: talabalar refraktometrik usulida dori moddalarining qoldiq miqdoriy taxlilini validatsion parametrlarini aniqlash tartibini o'rganishi kutilmoqda.

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

Ushbu laboratoriya darsi 1 darsga mo'ljallangan. Laboratoriya darsi davomida talabalar xar ko'rsatkichni aniqlash uchun avval bayonnoma tuzishadi. Bayonnomada xar bir ko'rsatkichni aniqlash tartibi to'liq yoritiladi. So'ng Talabalar 3 guruxga bo'linadi va laboratoriya ishi bajariladi va olingan natijala baennomada rasmiylashtiriladi. Xar gurux uzi validatsion gurux raxbarini tayinlaydi. Talabalar usulning validatsion parametrlari bo'lgan qaytaruvchanlik va sezgirlik aniqlashni bajarish tartibini avval bayonnoma daftariga to'liq eritadi. Talaba tomonidan ezilgan valadatsion ishni bajarish tartibi gurux raxbari tomonidan tekshiriladi. So'ng talaba ishni bajarishni boshlaydi. Olingan natijalar asosida xisobot shakllantiriladi va tegilshli xulrsalar beriladi. Laboratoriya darsi davomida gurux o'qituvchisi doimiy ravishda talabalarni nazorat qiladi va olib borayotgan ish yuzasidan muxokama tarzida tekshiradi.

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalarigina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyidaovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo'llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kisloata moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim.

Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob-uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik vatexnik tarozilar.

Nazorat savollari:

5. Tozalash jarayonining validatsiyasiga qo'yiladigan talablar.
6. Namunalar olish va ularni tahlil qilish usullarini keltiring.
7. Olingan natijalarni rasmiylashtirish jarayonlari qanday olib boriladi.
8. LOQ/MAC ko'rsatkichlarini aniqlashni keltiring

Keys : Nima uchun tozalangan suv tarkibida ammiak ruxsat etilgan

Talabalar tozalangan suv tarkibidagi yot moddalarni MX bo'yicha tekshiradilar

Echim: Talabalar reaktivlar asosida ammiakni topadilar va etalon eritmalar bilan solishtiradilar

Adabiyotlar:

1. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
 1. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003. -187 b.
 2. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесены Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.

7-8 Mavzu: Farmatsevtik uskunalar va jihozlar kvalifikatsiyasi.

Laboratoriya ishining batafsil rejasi:

1. Tozalash jarayonining validatsiyasi.
2. Namunalar olish va ularni tahlil qilish

Validatsiya tadqiqotlari chiqarilayotgan mahsulotning sifatini va uning raqobatdoshligini oshiradi. Bunday tadqiqotlar farmasevtik kompaniyalar, farm-korxona laboratoriyalari, oziq-ovqat korxonalarda ishlab chiqarilayotgan mahsulotning uchta seriyasida olib boriladi.

Validatsiya bosqichlarining sxemasi quyidagicha:

Farmasevtik ishlab chiqarish validatsiyasi.

Kvalifikatsiya.

Jarayonlar validatsiyasi (PV).

Analitik usullar validatsiyasi.

Texnologik jarayonlar validatsiyasi.

Yordamchi jarayonlar validatsiyasi.

Validatsiya bosqichlarining sxemasi quyidagi rasmda ifodalangan.



Rasm.12.1. Validatsiya bosqichlarining chizmasi.

Analitik usullar validatsiyasi quyidagilarni aniqlashdan iborat:

- kalibrovka;
- testlash;
- selektivlik (selektivnost);
- sezgirligi (chuvstvitelnost);
- lineynost (to'g'ri kelishi) chizikliligi;
- mos kelishi (sxodimost);
- qaytaruvchanligi (vosproizvodimost);
- xatoligi (pogreshnost);
- diapazon;
- turg'unligi (stabilnost);
- aniqligi (dostovernost to'laqonli mos kelish).

Analitik usullar validatsiyasi quyidagilar:

Dastlabki davr - IQ va OQ bosqichlarida (PQ kerak bo'lganda) laboratoriya jihozlari kvalifikatsiyasi.

Asosiy davr – analitik usul validatsiyasi.

Validatsiya o'tkazish arzon tadbir emas, balki qimmat bo'lib, bunda qancha harajat, vaqt va mehnat talab etiladi. Gohida chuqur validatsiya o'tkazilganda, u o'z ma'nosini yo'qotadi, chunki unga sarflangan harajat o'zini oqlamaydi.

- Tahlil usullar validatsiyasi nima?
- Usullarning qaysi parametrlarini validatsiya qilish kerak
- Tasdiqlangan usullarni validatsiya qilish kerakmi?
- Validatsiya qilingan usullardan foydalanish

- Qaysi xollarda usulni 2-marta validatsiya qilish kerak?

Har kaday tahlil uslubini ishlab chiqish bir necha bosqichlardan iborat bo‘ladi: namuna olish, tashish, saqlash, usulni olib borish, natijalarni xisoblash.

Bu bosqichlarning har birida xatolik bo‘ladi. Shuning uchun validatsiya qilishdan avval,

- maqsadga muvofik usul to‘g‘ri tanlangan bo‘lishi,
- analitik asbob-uskunalar (priborы) maqsadga muvofiq to‘g‘ri tanlangan bo‘lishi kerak,
- standart namunalar albatta bo‘lishi kerak,
- malakali xodimlar bo‘lishi kerak.

9-10.Mavzu:Tozalash jarayonlarini validatsiyasi va verifikatsiyasi.

Laboratoriya ishining batafsil rejasi:

3. Tozalash jarayonining validatsiyasi.
4. Namunalar olish va ularni tahlil qilish.
5. Olingan natijalarni rasmiylashtirish.
6. LOQ/MAC ko‘rsatkichlarini aniqlash.

Maqsadi:Tozalash jarayonining validatsiyasi Steril va nosteril dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi. Oraliq va tayyor maxsulot uchun spetsifikatsiyalar ishlab chiqish. Steril va nosteril dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi. Taxlil najilarini kerakli shakillarga keltirgan xolda rasmiylashtirish. LOQ/MAC ko‘rsatkichlarini aniqlash.

Tozalash jarayonini olib borish uchun avvalo iflos turini aniqlash lozim. Ifloslanish (kontaminatsiya) havoda, jixozda yoki materialda bo‘lishi mumkin va u qoldiqlarning ma‘lum yuzadagi miqdori (konsentratsiya, xajm, soni) bilan belgilanadi. Amaliyotda tozalik deb havodagi, jixozlar yuzasidagi yoki materiallardagi ifloslanishning eng miqdoriga (qoldiqning me‘yoridagi konsentratsiyasidan ham past – yaroqlilik me‘yori) aytiladi.

Ifloslanish (kontaminatsiya) tabiatiga qarab fizikaviy (mexanik zarrachalar), kimyoviy (molekular) va biologik (mikroorganizmlar va b.), tarqalishiga qarab tekis va notekis kabi turlariga bo‘linadi.

Fizikaviy va kimyoviy ifloslanishlarni yo‘qotish uchun yuvish usullaridan, mikroorganizmlar inaktivatsiyasi uchun esa sterillash va dezinfeksiyalash usullaridan foydalaniladi.

Tozalash jarayonini olib borishdan avval jixozlar, mahsulotlar va havoni nima, qanday va qay xolatda ifloslanganligini aniqlash kerak bo‘ladi va shundan keyin samarali tozalash usulini taklif etish mumkin.

Kontaminatsiya turlari:

- Ta’sir etuvchi moddalar;
- Parchalanish mahsulotlar;
- Yordamchi materiallar;
- Zarrachalar;
- texnik vositalar;
- yuvish uchun mo‘ljallangan vositalar;

- dezinfektsiyalovchi vositalar;
- mikroorganizmlar va pirogenlar.

Tozalash jarayoniga qo'yilgan asosiy talablar aniqlashtirilgan:

- jixoz va asboblarni tozalangan, texnik xizmat va sanitar ishlov berishdan o'tgan bo'lishi;
- tozalash va texnik xizmat ko'rsatish bo'yicha yozma usullar (tozalashga javobgar shaxs, tozalash bo'yicha texnik xizmat ko'rsatish rejasi, tozalash jarayonida qo'llaniladigan usul, jixoz va materiallarning batafsil bayoni, oldingi seriyadan qolgan qoldiqlarni tozalash, tozalangan jixozlarni ifloslanishdan saqlash, foydalanishdan avval tozalikni tekshirish) bo'lishi;
- qayd etilgan talablarni bajarilishi bo'yicha bayonnomalar rasmiylashtirilgan va validatsiyadan o'tgan bo'lishi kerak.

Tozalash jarayonining asosiy hujjati bu validatsiya rejasi va standart operatsion jarayonlardir. Mazkur hujjatlarda tozalash jarayonini qachon, qaerda, qanday qilib va kim tomonidan o'tkazilishi qattiq belgilab beriladi.

Jixozlarni tozalash usullari

Tozalash jarayonini 3 xil usulda olib borish mumkin: qo'lda, yarimavtomatlashtirilgan va avtomatlashtirilgan (joyida). Tozalash jarayonida mumkin bo'lmagan va eng qiyin bo'lgan joylarga ahamiyat berish kerak. Tozalash jarayoni quyidagi xolatlarida olib boriladi: bitta jixozda bir nechta dori vositalarini ishlab chiqarish, bitta dori vositasini lekin turli dozalarda va ma'lum vaqt oralig'ida bitta seriyadagi mahsulotni chiqarish.

Tozalash jarayonini tekshirish uchun namunalarni olishning 4 xil usuli mavjud: tampon bilan artish, yuzani yuvish (chayish), erituvchi bilan chayish va plasebo usulida olish.

Tozalash jarayonida qo'llaniladigan analitik usullarga xususiyligi va sezgirligi (aniqlash – LOD va miqdorini aniqlash – LOQ chegaralari), shuningdek ularni ishlatishdan avval validatsiyalanganligi (attestatsiyadan) kabi talablar qo'yilgan.

Analitik usulning sezgirligi qoldiq uchun maqbullik (priemlest) mezonidan past bo'lishi kerak.

Namunalarni tampon bilan artish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi	Namunani olish vaqtida tampon tolalari qo'shib qolishi mumkin
Katta yuzalar uchun ham qo'llanilishi mumkin	Tampon materialining turi eritish koeffitsienti va xususiyligini kamaytirishi mumkin
Aniq yuza uchun, iqtisodiy jihatdan qulay va oddiy	Namuna olish texnik sabablarga bog'liq
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Katta jixozlardan va ularning olish qiyin bo'lgan joylaridan namunani olish qiyinligi

Namunalarni yuzani yuvish (chayish) usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani katta yuzalardan olish imkonini beradi	Analitik tahlil usulining sezgirligini kamaytiradi
Namunalarni olish oddiy va qulay	Ba'zida namuna xajmi namunani qaysi usulda olish kerakligiga ta'sir etadi, ya'ni namuna tarkibidagi aniqlanayotgan kontaminantning miqdori uni aniqlanish chegarasidan ham kichik

	bo'ladi, va bunda namunani quyiltirish kerak yoki boshqa sezgir usul tanlash lozim
Zarar yetkazmasdan namuna olinadi	Namunalarni olish yuzasini aniqlash kerak, chunki ular xisoblash natijalariga va mezonlarga ta'sir etadi
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Namunalarni olish metodologiyasini ishlab chiqish kerak, sababi ular natijalarga ta'sir etadi
Namuna olish texnik sabablarga unchalik bog'liq emas	Qoldiqlar jixozning barcha joylarida tekis tarqalmagan bo'lishi mumkin
Namunalarni xoxlagan joydan olish imkoni bor	Qoldiq qolgan joyni aniqlash imkoni yo'q
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi On line monitringiga ulab ishlasa bo'ladi	Barcha kontaminantlar suvda yaxshi eriydi deb taxmin qilinadi

Namunalarni erituvchi bilan chayish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Substansiyalarni ishlab chiqarishda qo'llaniladi	Atrof-muxit va xodimlarni ehtiyot qilish uchun qo'shimcha chora-tadbirlar ko'rish kerak
Namunalarni olish texnikasiga bog'liq emas	Namunani bir necha marotaba olishga to'g'ri kelishi mumkin
Katta miqdorda qoldiqlarni ajratib olishga imkon beradi	tozalashga to'sqinlik qilishi mumkin – erituvchini yo'qotish
Namunani katta yuzalardan va olinishi qiyin bo'lgan joylardan olish imkonini beradi	Namuna olish yuzasini aniqlashning qiyinligi

Namunalarni plasebo usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Plasebo xuddi mahsulotsingari yuzalar bilan kontaktda bo'ladi	Ifloslanish borligini aniqlash mushkil
Namunalarni olish texnikasiga bog'liq emas	Usulning xususiyligini kamaytiradi va aniqlashga to'sqinlik qilishi mumkin
Namunani olinishi qiyin bo'lgan joylardan olish imkonini beradi	Nisbatan uzoq vaqt talab etadi va qimmat, chunki plasebodan ham tozalash uchun vaqt ketadi
	Plaseboni tanlash mushkilligi – plaseboning tarkibi mahsulot tarkibiga yaqin bo'lishi kerak
	Plasebo tarkibida qoldiqlar tekis tarqalmagan bo'lishi mumkin Mahsulot bilan kontaktda bo'lgan yuzadagi qoldiqni bilvosita anniqlash

Keyingi analitik omil - bu aynan ushbu usul uchun ajratib olish yoki faollik koeffitsienti – koeffitsient effektivnosti - R (tampon bilan olish usuli). Mazkur koeffitsient quyidagicha xisoblanadi.

$$\text{ajratib olish koeffitsienti, \%} = \frac{\text{топилган миқдор} * 100}{\text{юзадаги қолдиқ миқдори}}$$

Faollik koeffitsientining mezonlari WHO ning qo'llanmasida keltirilgan.

Moddani aniqlash foizi	R koeffitsienti	Baho
>80	>0,8	Yaxshi
>50	>0,5	Qoniqarli
>50	>0,5	Mavhum

Koeffitsient $R > 0,7$ bo'lganda maqbul hisoblanadi.

Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar

Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar xususiy va xususiy bo'lmagan turlarga bo'linadi (jadval).

Xususiy bo'lmagan usullar jixozlarda qolgan qoldiqlarni aniqlashda va validatsiya jarayoni o'tkazilgandan so'ng qo'llaniladi. Xususiy usullar esabitta komponentga sezgir bo'lib, boshqa moddalarni aniqlashga imkon bermaydi. Masalan, reaktorlardagi ta'sir etuvchi modda, bufer eritmalar, detergentlar, erituvchilar va b. Mazkur usullar ta'sir etuvchi moddalarni nazorat qilishda, xususiy bo'lmagan usullar esa – substansiyalar, tayyor dori vositalarini olishning dastlabki jarayonlari va monitoringida ishlatiladi.

Odatda, xususiy bo'lmagan usullar kombinirlangan xolda ishlatiladi, jumladan rN, elektr o'tkazuvchanlik va umumiy organik uglerodning (TOC) miqdorini aniqlash usullarining kombinatsiyasi. Bunda rN ni aniqlash – kislotali va ishqoriy qoldiqlarini (in'eksion suvning 20°C da rN 5,0-7,0), elektr o'tkazuvchanlik – anion va kation qoldiqlarini, umumiy organik uglerod – organik qoldiqlarni aniqlaydi, ushbu usul sezgir, tez bajariladi va foydalanishga qulay.

TOC – uglerod va uglerod oksidini katalitik oksidlashga asoslangan, ya'ni barcha qoldiqlar ta'sir etuvchi moddaga tegishli deb xisoblanadi. Xuddi eng yomon fursat (naixudo'iy sluchay) tamoiliga o'xshab yoki zaharli moddaga nisbatan xisoblanadi. Agar olingan natijalar qo'yilgan chegaradan past bo'lsa, boshqa xususiy usul bilan aniqlash talab etilmaydi (eng yomon fursatdan foydalanilganda), agar yuqori bo'lsa - xususiy usul bilan aniqlash talab etiladi, ya'ni aniqlangan qoldiq ta'sir etuvchi modda yoki yordamchi modda yoxud detergentmi degan savol tug'iladi.

Elektr o'tkazuvchanlikni aniqlash usuli albatta boshqa xususiy usul bilan kombinatsiya xolida ishlatiladi. Dastlabki va oxirgi yuvishlar orasidagi o'lchashlar in'eksiya uchun suvga elektr o'tkazuvchanlik bo'yicha qo'yilgan farmakopeyaviy talablarga $< 1,1 \mu\text{S/cm}(20^{\circ}\text{C})$ mos kelishi kerak. Ishchi diapazon $0,1 \text{ dan } 10 \mu\text{S/cm}(20^{\circ}\text{C})$ gacha .

Sirt tarangligini aniqlash usuli sirt faol moddalarni aniqlashda foydalaniladi. Ushbu usulni qo'llashda jixozlar yuzasi yog'sizlantirilishi kerak. 10 ppm sirt tarangligini yo'qligini ko'rsatadi, 1 ppm dan to 10 ppm gacha sirt faol moddalarning miqdorini emas balki faqat borligini ko'rsatadi.

Fermentli tahlil – alohida xususiy tampondan foydalaniladi, ATR va lutsiferon/lutsiferaza orasida ketadigan kimyoviy jarayon bo'lib, reaksiya natijasida biolyuminissent modda hosil bo'ladi, keyinchalik ushbu modda maxsus asboblarda aniqlanadi.

Xromatografik usullar – yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YuSSX), xromatomass - suyuqlik xromatografiyasi, gaz xromatografiyasi va xromatomass - gaz xromatografiyasi. Mazkur usullar yuqori sezgirlikka ega va eng kichik miqdorni aniqlash imkonini beradi. Ba’zi birikmalar bir necha xil usullar yordamida deteksiya qilinishi mumkin.

Yupqa qatlam xromatografiya usuli – sezgrligi boshqa usullarga qaraganda nisbatan past, moddalar ajralgandan so’ng albatta UB nurdan foydalanish kerak bo’ladi.

Ion xromatografiyasi – tez, ammo qimmat, ionlanish tabiatiga ega bo’lmagan moddalarni aniqlash mumkin emas, tarkibida xromofor guruhlarni saqlovchi birikmalarni aniqlash mumkin.

Laboratoriyadarsinio’tkazishqoidalari:

Ushbulaboratoriyadarsi 1 darsgamo’ljallangan.

Laboratoriyadarsidavomidatalabalarxarko’rsatkichnianiqlashuchunavvalbayonnomatuzishadi.

Bayonnomadaxarbirkor’satkichnianiqlashtartibito’liqyoritiladi. So’ngTalabalar 3

guruxgabo’linadivalaboratoriyaishibajariladivaolingannatijalabaennomadarasmiylashtiriladi.

Xarguruxuzivalidatsionguruxraxbarinitayinlaydi.

Talabalarusulningvalidatsionparametrlaribo’lganqaytaruvchanlikvasezgirlikaniqlashnibajarishtarti biniavvalbayonnomadaftargato’liqeritadi.

Talabatomonidanezilganvaladatsionishnibajarishtartibiguruxraxbaritomonidantekshiriladi.

So’ngtalabaishnibajarishniboshlaydi.

Olingannatijalarasosidaxisobotshakllantiriladivategilshlixulrsalarberiladi.

Laboratoriyadarsidavomidaguruxo’qituvchisidoimiyravishdatalabalarinazoratqiladivaolibborayot ganishyuzasidanmuxokamatarzidatekshiradi.

Xavfsizlikchoralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo’ygan talabalgina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so’ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog’ida yozilgan ko’rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so’ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig’ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to’kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyidaovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko’rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so’ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo’llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo’lganlari juda ko’p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo’lish shart, ximoya ko’zoynagi bo’lishi shart. Zaxarli vao’yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo’lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo’yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud.

Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo‘q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so‘ng qoldig‘i yo‘qotilishi lozim.

Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

Shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Laboratoriya ishlarini o‘tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriyaishinibajarishjarayonidaquyidagiasbobuskunalarqo‘llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalarvaanalitikvatexniktarozilar.

Nazoratsavollari:

- 1.Tozalash jarayonining validatsiyasigaqo‘yiladigantalablar.
- 2.Namunalar olish va ularni tahlil qilish usullarinikeltiring.
- 3.Olingan natijalarni rasmiylashtirish jarayonlariqandayolibboriladi.
- 4.LOQ/MAC ko‘rsatkichlarini aniqlashnikeltiring

Keys:

Glyukozain’eksioneritmasimiqdorinianiqlashdaishlatilnadiganuskunalardaqoldiqmiqdorinianiqlashqandayolibboriladi. **Laboratoriya darsini o‘tkazish qoidalar:**

Ushbu laboratoriya darsi 1 darsga mo‘ljallangan. Laboratoriya darsi davomida talabalar xar ko‘rsatkichni aniqlash uchun avval bayonnoma tuzishadi. Bayonnomada xar bir ko‘rsatkichni aniqlash tartibi to‘liq yoritiladi. So‘ng Talabalar 3 guruxga bo‘linadi va laboratoriya ishi bajariladi va olingan natijala baennomada rasmiylashtiriladi. Xar gurux uzi validatsion gurux raxbarini tayinlaydi. Talabalar usulning validatsion parametrlari bo‘lgan qaytaruvchanlik va sezgirlik aniqlashni bajarish tartibini avval bayonnoma daftariga to‘liq eritadi. Talaba tomonidan ezilgan valadatsion ishni bajarish tartibi gurux raxbari tomonidan tekshiriladi. So‘ng talaba ishni bajarishni boshlaydi. Olingan natijalar asosida xisobot shakllantiriladi va tegilshli xulrsalar beriladi. Laboratoriya darsi davomida gurux o‘qituvchisi doimiy ravishda talabalarni nazorat qiladi va olib borayotgan ish yuzasidan muxokama tarzida tekshiradi.

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo‘ygan talabalgina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so‘ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog‘ida yozilgan ko‘rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so‘ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig‘ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to‘kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyidaovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko‘rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so‘ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo‘llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim.

Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriyaishinibajarishjarayonidaquyidagiasbobuskunalarqo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalarvaanalitikvatexniktarozilar.

Nazorat savollari:

- 1.Tozlash jarayonining validatsiyasiga qo'yiladigan talablar.
- 2.Namunalar olish va ularni tahlil qilish usullarini keltiring.
- 3.Olingan natijalarni rasmiylashtirish jarayonlari qanday olib boriladi.
- 4.LOQ/MAC ko'rsatkichlarini aniqlashnikeltiring

Keys : Glyukoza in'eksion eritmasi miqdorini aniqlashda ishlatilnadigan uskunalarda qoldiq miqdorini aniqlash qanday olib boriladi.

Ishlatilingan uskunalarni qoldiq miqdorini qanday aniqlanadi

Echim: xar bir ishlatilingan kolba va pipetkalar yuviladi va ularning qoldiq miqdorlari refraktometrik usullarda aniqlaniladi

Adabiyotlar:

1. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida),I,IIkitob, Toshkent, 2001. IIIkitob 2003.-187 b.
3. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесен Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.
4. Руководство правила для производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного назначения Таможенного Союза (правилана для управления производственной практики– Good Manufacturing Practice – GMP)- – М.: Remedium, 2012. – 264 s.
5. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Перевод выполнен Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицким. Научная редакция В.В. Береговых. Москва, 2008.- 129 с
6. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. Валидация в производстве лекарственных средств.- Москва, 2010.- 285 с.

7. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology// Dir/75/318/EEC/- 1994.
8. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology//International conference for the registration of pharmaceuticals for human use.- Geneva. 1996

11-12 Mavzu: Kompyuter tizimini validatsiyasi: ishlab chiqarish jarayonini boshqaruvchi tizimlar.

Kompyuterlashtirilgan tizim - bu bir yoki bir nechta avtomatlashtirilgan jarayonlar va / yoki funksiyalarning ishlashini boshqarish uchun mo'ljallangan dasturiy va apparat komponentlari to'plami. U kompyuter uskunalari, dasturiy ta'minot, atrof-muhit birliklari, tarmoq komponentlari va qo'llanmalar va standart operatsion protseduralar (SOP) kabi hujjatlardan iborat bo'lib, shuningdek, foydalanuvchilar va texnik xizmat ko'rsatish bo'yicha texnik vositalar bilan o'zaro aloqada bo'lgan xodimlarni qamrab oladi.

Kompyuterlashtirilgan tizimlar EI GMP 11-ilovasi talablariga javob berishi va mo'ljallangan maqsadlari uchun tasdiqlangan bo'lishi kerak. Bu jarayonda kompyuterlashtirilgan tizimning funksionalligini tushunishni talab qiladi. Shu sababli, tizim konfiguratsiyasi va maqsadli foydalanishga qarab etkazib beruvchi tomonidan taqdim etilgan tekshirish natijalarini qabul qilish alohida hollarda qabul qilinishi mumkin emas. Maqsadli jarayon yoki oxirgi foydalanuvchi AT infratuzilmasidan ajratilgan holda, sotuvchi tomonidan o'tkaziladigan sinov faqat funksional test bilan chegaralanishi va malaka talablariga javob bermasligi mumkin.

Masalan, audit izining funksionalligini tekshirish:
ma'lumotlar bazasidan yaratilgan maxsus hisobot audit izi sifatida ishlatilishi mumkin
OQ bosqichida tekshirish jarayonini tavsiflovchi OSCPlar ishlab chiqilishi kerak
audit izi, shu jumladan ko'rib chiqilishi kerak bo'lgan ma'lumotlarni aniqlash
PQ bosqichida maxsus hisobot yaratish va SOPda tavsiflangan tarzda taqdim etish orqali kerakli ma'lumotlar to'g'ri chiqarilganligini tasdiqlash kerak.

Kompyuterlashtirilgan tizimlar xavf tahlilini hisobga olgan holda va sifat menejmenti tamoyillariga muvofiq foydalanish uchun mo'ljallangan darajaga qadar tasdiqlanishi kerak.

Kompyuterlashtirilgan tizim ma'lumotlar yaxlitligi tamoyillari asosida ishlab chiqilishi, ishlab chiqilishi, konfiguratsiyasi va ishlashi kerak. Kompyuterlashtirilgan tizimni tekshirishning maqsadi tizimning ishonchlilikini tasdiqlashdir. Tekshiruv davomida olingan ma'lumotlar butun ma'lumotlarning hayot aylanishi davomida (ALCOA) tamoyillariga mos kelishi kerak.

Kompyuterlashtirilgan tizimlar tasdiqlangan holatda, tizim hayotiy tsiklining turli bosqichlariga mos keladigan xavf nazorati bilan saqlanishi kerak, jumladan:

rejalashtirish
spetsifikatsiyalar
dasturlash
konfiguratsiya
tizim sinovi

Standart operatsion protseduralar (SOP) va o'quv dasturlarini tayyorlash va tekshirish
tizimning ishlashi

Tizimga texnik xizmat ko'rsatish quyidagilarni o'z ichiga oladi:
dasturiy ta'minot va apparat yangilanishlarini boshqarish
monitoring
tizimning hayot aylanishi tugaganidan keyin ko'rib chiqish

Dasturiy ta'minot elementlari bo'lgan apparatni o'z ichiga olgan kompyuterlashtirilgan tizimlar quyidagilarni talab qiladi:

Foydalanuvchi talablari spetsifikatsiyasining mavjudligi
funksional spetsifikatsiyaning mavjudligi
Dizayn spetsifikatsiyalarining mavjudligi
konfiguratsiya spetsifikatsiyasining mavjudligi

zarur SOPlarning mavjudligi

Foydalanuvchilar va tizim ma'murlari uchun o'quv dasturlari mavjudligi

IQ, OQ va PQ testlarini o'tkazish

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo'llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriyaishinibajarishjarayonidaquyidagiasbobuskunalarqo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalarvaanalitikvatexniktarozilar.

13 Mavzu:Qadoqlash jarayoni va qadoq validatsiyasi.

Tibbiy asbob-uskunalar ishlab chiqaruvchilari tibbiy asbob-uskunalarining har bir to'plami uchun ruxsat olish uchun bir qator sinovlardan o'tadilar. ISO-11607 standartiga muvofiq, ishlab chiqaruvchi mahsulot va qadoqlash tizimi foydalanuvchi qo'lida samarali, xavfsiz va samarali ishlaydigan to'liq mahsulotni shakllantirishini ta'minlashi kerak.

Qadoqning yaxlitligini ta'minlash uchun to'g'riligini tekshirish juda muhimdir. Qadoqning to'g'ri muhrlanganligi har qanday tashqi ifloslantiruvchi moddalardan himoyani ta'minlashi kerak.

Agar plomba laboratoriyada sinovdan o'tkazilmasa, tibbiy asbob-uskunalar ishlab chiqaruvchisi o'z mahsulotlarini sota olmaydi. Qadoqlar, shuningdek, qayta ishlash va/yoki yetkazib berish paytida yuzaga keladigan turli hodisalar natijasida yaxlitligini yo'qotishi mumkin. Qadoqni tekshirish testi qayta ishlash, kutilayotgan saqlash muddati va qayta ishlash jarayonida qadoqning yaxlitligi saqlanishini tekshirish uchun ishlatilishi mumkin.

Qadoqlash usullari:

Sterillikni ta'minlash tizimining tarkibiy qismlaridan biri tibbiy asboblarni qadoqlash hisoblanadi. Qadoq foydalanish paytigacha asseptik va steril holatni ta'minlab berishi lozim. Ayni paytda tibbiyot buyumlarini qadoqlashning eng ilg'or turi qattiq polimerdan tashkil topgan blister qadoq konteyner va maxsus materialdan tayyorlangan yuqori zichlikdagi polietilendagi maxsus pressda isitish orqali payvandlangan mahkamlikni ta'minlab beruvchi qadoqlardan foydalaniladi.

Asbob uskunalariga talablar:

Uskunaning texnologik parametrlarini, ayniqsa birlamchi qadoqlash jarayonida ishlatiladigan asbob-uskunalarining parametrlarini o'zgartirish qadoqlashning yaxlitligi va to'g'ri ishlashiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin (masalan, blisterlar, sashe paketlar va steril komponentlar), shuning uchun tayyor mahsulotni birlamchi va ikkilamchi qadoqlash jarayonlarida ishlatiladigan uskunalar va qadoqlanmagan mahsulotlar kvalifikatsiyalangan bo'lishi kerak.

Birlamchi qadoqlash jarayonida ishtirok etadigan uskunaning kvalifikatsiyasi harorat, uskunaning ishlash tezligi, yopishtirish (muhrash) yoki birlamchi qadoqlash jarayoniga ta'sir qiluvchi boshqa omillar kabi muhim jarayon parametrlari uchun belgilangan minimal va maksimal qiymatlarda amalga oshirilishi kerak.

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

Ushbu laboratoriya darsi 1 darsga mo'ljallangan. Laboratoriya darsi davomida talabalar xar ko'rsatkichni aniqlash uchun avval bayonnoma tuzishadi. Bayonnomada xar bir ko'rsatkichni aniqlash tartibi to'liq yoritiladi. So'ng Talabalar 3 guruxga bo'linadi va laboratoriya ishi bajariladi va olingan natijalar bayonnomada rasmiylashtiriladi. Xar gurux uzi validatsion gurux raxbarini tayinlaydi. Talabalar usulning validatsion parametrlari bo'lgan qaytaruvchanlik va sezgirlik aniqlashni bajarish tartibini avval bayonnoma daftariga to'liq eritadi. Talaba tomonidan yozilgan validatsion ishni bajarish tartibi gurux raxbari tomonidan tekshiriladi. So'ng talaba ishni bajarishni boshlaydi. Olingan natijalar asosida xisobot shakllantiriladi va tegilshli xulrsalar beriladi. Laboratoriya darsi davomida gurux o'qituvchisi doimiy ravishda talabalarni nazorat qiladi va olib borayotgan ish yuzasidan muxokama tarzida tekshiradi.

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat mahsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo'llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim.

Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

Shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

14 Mavzu:Sifatni boshqarish jadvallaridan foydalangan ishlab chiqarishning validatsion ma'lumotlarini tahlil qilish

Laboratoriyaishiningbatafsilrejasi:

1. Maxsulot sifatini sharxi.
2. Sifatni sharxlashda kontrol kartalar
3. SOPlar va ularning validatsion xujjatlari

Mazmuni:. Sifatnisharxlashdakontrolkartalar (Shuxart, Pareto) qo'llash. Dori vositalarini sifatini nazorat qiluvchi laboratoriyalar inspeksiyasida e'tiborga olinadigan xujjatlar. Infrastruktura va boshqarish. Xavfsizlik. Xujjatlar nazorati, sifat tizimi, menedjment va tashkillashtirish. Spetsifikatsyailar arxivi, reaktivlar, solishtiruvchi standartlar, kalibrovka, validatsiya. Texnologik jarayon, analitik usullar va tozalashning SOPlari va ularning validatsion xujjatlari.

Laboratoriya darsida Piratsin -0.25% in'eksion eritmasini Remedy Group korxonasi tomonidan ishlab chiqarilga seriyalari uchun Shuxart control kartalari quriladi.

Maxulotning analiz davomida olingan natijalari

Bo'lim	Sifatni nazorat qilish bo'limi			
Jarayon	Tayor maxsulotning miqdoriy tahlili			
Nazorat ob'ekti	Piratsin, piridoksin gidroxlorid			
Sifatning belgilari	Pirtsin-RG tarkibidagi poratsni miqdoriy tahlili			
Specifikatsiya talabi	Piratsin – ot 2,4 mg do 2,6 mg			
Metod	Titrimetriya. FSP 42 Uz –22175941-1785-2011			
Hisobot davri/seriya	Dekabr 2013 – dekabr 2014 gg/ 6 seriya			
Данные дlyaotsenki kachestva produkcii				
Seriya raqami	Piratsin		Piridoksin gidroxlorid	
	X, mg	R	X, mg	R
011213	2,47		0,53	

011213	2,48	0,01	0,55	0,02
011213	2,47	0,01	0,52	0,03
021213	2,50	0,03	0,53	0,01
021213	2,54	0,04	0,58	0,05
021213	2,52	0,02	0,57	0,01
031213	2,57	0,05	0,55	0,02
031213	2,46	0,11	0,57	0,02
031213	2,51	0,05	0,54	0,03
010814	2,50	0,08	0,51	0,03
010814	2,54	0,04	0,53	0,02
010814	2,52	0,02	0,55	0,02
020814	2,58	0,06	0,56	0,01
020814	2,52	0,06	0,50	0,06
020814	2,58	0,06	0,55	0,05
030814	2,54	0,04	0,56	0,01
030814	2,51	0,03	0,58	0,02
030814	2,55	0,04	0,54	0,04
$\bar{X}$	2,52		0,54	
$\bar{R}$		0,04		0,03

Piratsin uchun:

R chizmasi:

Markaziy chizma $\bar{R} = 0,04$

$UCL = D_4 \bar{R} = 2,282 * 0,04 = 0,09$

$LCL = D_3 \bar{R} = 0 * 0,04 = 0$ (tak kak, $n < 7$ LCL otsutstvuet)

X chizmasi:

Markaziy chizma $\bar{X} = 2,54$

$UCL = \bar{X} + E_2 \bar{R} = 2,54 + 1,77 * 0,04 = 2,6$

$LCL = \bar{X} - E_2 \bar{R} = 2,54 - 1,77 * 0,04 = 2,45$

Ayrim analitik uslubning aniqlanish chegarasi talab qilingan to'g'rilik va pretsizionlik bilan aniqlanuvchi moddaning namunadagi eng kam miqdoridir. Aniqlay olish chegarasi platsebo saqllovchi dori preparatlardagi faol komponentlarni juda kichik kontsentratsiyalarda aniqlash uslubining o'lchami xisoblanadi. Dori preparatlari tarkibidagi aralashmalar va degradatsiya (parchalanish) mahsulotlarini miqdorini aniqlashda ham uslubning modda miqdorini aniqlay olish chegarasi muxim ahamiyat kasb etadi.

Chiziqlilik (lineynost). Analitik uslubning chiziqliligi uslubning (ma'lum oraliq chegarasida) namunadagi moddaning kontsentratsiyasiga proporsional qiymatlar olish imkonini berish xususiyatidir.

Uslubning qo'llanilish oralig'i. Analitik uslubning qo'llanilish oralig'i namunadagi aniqlanuvchi moddaning yuqori va pastki kontsentratsiyalari (miqdori) oralig'i bo'lib, bu oraliqda uslubning pretsizionligi, to'riligi va chiziqliligini isbotlash mumkun bo'ladi. Uslubning barqarorligi. Analitik uslubning barqarorligi uning tahlilini olib borish sharoitidagi qisman o'zgarishlarga qarmay o'zgarmas qiymatlar olish imkonini beraolish xususiyatidir.

Oraliq pretsizionlik –miqdorini aniqlash

Aniq tortim, mg	Rutin, mg/530mg	mg ekstraktga to'g'ri kelishi
528,2	10,472	352,3
548,3	10,615	357,1
522,5	10,347	348,1
537,4	10,530	354,2
522,4	10,310	346,8
538,5	10,484	352,7

Statistik xarakteristikalar	Natijalar	Natijalar
O'rtacha qiymat, mg/ 530mg	10,46	351,88
Standart chetlanish, mg	0,11	3,83
Variatsiya koeffitsienti, %	1,09	1,09
Ishonchlilik oralig'i pastki chegarasi, mg	10,35	348,05
Ishonchlilik oralig'i yuqori chegarasi, mg	10,57	355,71

9-jadval

Yot aralashmalarni analitik uslublarini baholashda ICh Q2A quyidagi ko'rsatkichlarni aniqlashni tavsiya etadi:

Ko'rsatkichlar	Analitik tahlil usullari turi: Yot aralashmalar nazorati miqdori, aniqlanish chegarasi
To'g'riligi	+ -
Pretsizionlik:	
Qaytariluvchanligi	+ -
Laboratoriyadagi pretsizionlik	+ * -
Spetsifikligi**	++
Aniqlanish chegarasi	- *** +
Miqdorini aniqlash chegarasi	+ -
Chiziqliligi	+ -
Diapazon	+ -

Ilova:

- * laboratoriyadagi pretsizionlik aniqlash kerak bo'lmaydigan holatlar
- ** analitik tahlilning to'liq bo'lmagan spetsifikligi boshqa qo'shimcha analitik tahlil usullari bilan to'ldirilishi mumkin.
- *** ayrim holatlarda zarur bo'lishi mumkin
- «-» - bu ko'rsatkich odatda baholanmasligini takidlaydi
- «+» - bu ko'rsatkich odatda baholanishini takidlaydi

Masalan: noaniq modda miqdorini aniqlash usulini baholash

Tozalashvositalari. Ularni dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida qo'llanilishi. Dezinfeksilovchivositalarni tanlash. Tayyer maxsulot chikgandan so'ng asbob va jixozlarni tozalash validatsiyasi. Mikrobiologik tozalikni tekshirish. Uning validatsiyasi. Tozalashvositasining maxsulot sifatiga ta'siri.

Dori vositalari standartlar asosida ishlab chiqariladi. Mazkur standartlarda dori vositalarini ishlab chiqish, ishlab chiqarish va sifatining nazoratiga juda katta talablar qo'yilgan.

Bugungi kunda farmasevtik mahsulotlar ishlab chiqarishni analitik usullarsiz tassavur qilib bo'lmaydi. Analitik usullardan dori vositasini ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida, jumladan texnologiyasi, foydalanilayotgan xom ashyo, oraliq va tayyor mahsulot sifatini baholashda, va nixoyat qo'llanilgan jixozlarning tozaligini aniqlashda foydalani-ladi. Dastlabki, oraliq va tayyor mahsulotlarni kontaminatsiyadan saqlash maqsadida jixozlarni tozalash jarayoni olib boriladi, ushbu jarayon dori vositalarini ishlab chiqarishda eng muhim bosqichlardan biri bo'lib hisoblanadi. Sababi bitta jixozda bitta emas balki bir nacha mahsulotlar ishlab chiqarilmoqda.

Tozalash jarayonini olib borish uchun avvalo iflos turini aniqlash lozim. Ifloslanish (kontaminatsiya) havoda, jixozda yoki materialda bo'lishi mumkin va u qoldiqlarning ma'lum yuzadagi miqdori (konsentratsiya, xajm, soni) bilan belgilanadi. Amaliyotda tozalik deb havodagi, jixozlar yuzasidagi yoki materiallardagi ifloslanishning eng miqdoriga (qoldiqning me'yoridagi konsentratsiyasidan ham past – yaroqlilik me'yori) aytiladi.

Ifloslanish (kontaminatsiya) tabiatiga qarab fizikaviy (mexanik zarrachalar), kimyoviy (molekular) va biologik (mikroorganizmlar va b.), tarqalishiga qarab tekis va notekis kabi turlariga bo'linadi.

Fizikaviy va kimyoviy ifloslanishlarni yo'qotish uchun yuvish usullaridan, mikroorganizmlar inaktivatsiyasi uchun esa sterillash va dezinfeksiyalash usullaridan foydalaniladi.

Tozalash jarayonini olib borishdan avval jixozlar, mahsulotlar va havoni nima, qanday va qay xolatda ifloslanganligini aniqlash kerak bo'ladi va shundan keyin samarali tozalash usulini taklif etish mumkin.

Kontaminatsiya turlari:

- Ta'sir etuvchi moddalar;
- Parchalanish mahsulotlar;
- Yordamchi materiallar;
- Zarrachalar;
- texnik vositalar;
- yuvish uchun mo'ljallangan vositalar;
- dezinfeksiyalovchi vositalar;
- mikroorganizmlar va pirogenlar.

Tozalash jarayoniga qo'yilgan asosiy talablar aniqlashtirilgan:

- jixoz va asboblarni tozalangan, texnik xizmat va sanitar ishlov berishdan o'tgan bo'lishi;
- tozalash va texnik xizmat ko'rsatish bo'yicha yozma usullar (tozalashga javobgar shaxs, tozalash bo'yicha texnik xizmat ko'rsatish rejasi, tozalash jarayonida qo'llaniladigan usul, jixoz va materiallarning batafsil bayoni, oldingi seriyadan qolgan qoldiqlarni tozalash, tozalangan jixozlarni ifloslanishdan saqlash, foydalanishdan avval tozalikni tekshirish)bo'lishi;
- qayd etilgan talablarni bajarilishi bo'yicha bayonnomalar rasmiylashtirilgan va validatsiyadan o'tgan bo'lishi kerak.

Tozalash jarayonining asosiy hujjati bu validatsiya rejasi va standart operatsion jarayonlardir. Mazkur hujjatlarda tozalash jarayonini qachon, qaerda, qanday qilib va kim tomonidan o'tkazilishi qattiq belgilab beriladi.

Jixozlarni tozalash usullari

Tozalash jarayonini 3 xil usulda olib borish mumkin: qo'lda, yarimavtomatlashtirilgan va avtomatlashtirilgan (joyida). Tozalash jarayonida mumkin bo'lmagan va eng qiyin bo'lgan joylarga ahamiyat berish kerak. Tozalash jarayoni quyidagi xolatlarda olib boriladi: bitta jixozda bir nechta dori vositalarini ishlab chiqarish, bitta dori vositasini lekin turli dozalarda va ma'lum vaqt oralig'ida bitta seriyadagi mahsulotni chiqarish.

Tozalash jarayonini tekshirish uchun namunalar olishning 4 xil usuli mavjud: tampon bilan artish, yuzani yuvish (chayish), erituvchi bilan chayish va plasebo usulida olish.

Tozalash jarayonida qo'llaniladigan analitik usullarga xususiyligi va sezgirligi (aniqlash – LOD va miqdorini aniqlash – LOQ chegaralari), shuningdek ularni ishlatishdan avval validatsiyalanganligi (attestatsiyadan) kabi talablar qo'yilgan.

Analitik usulning sezgirligi qoldiq uchun maqbullik (priemlest) mezonidan past bo'lishi kerak.

Namunalarni tampon bilan artish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi	Namunani olish vaqtida tampon tolalari qo'shilib qolishi mumkin
Katta yuzalar uchun ham qo'llanilishi mumkin	Tampon materialining turi eritish koeffitsienti va xususiyligini kamaytirishi mumkin
Aniq yuza uchun, iqtisodiy jihatdan qulay va oddiy	Namuna olish texnik sabablarga bog'liq
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Katta jixozlardan va ularning olish qiyin bo'lgan joylaridan namunani olish qiyinligi

Namunalarni yuzani yuvish (chayish) usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani katta yuzalardan olish imkonini beradi	Analitik tahlil usulining sezgirligini kamaytiradi
Namunalarni olish oddiy va qulay	Ba'zida namuna xajmi namunani qaysi usulda olish kerakligiga ta'sir etadi, ya'ni namuna tarkibidagi aniqlanayotgan kontaminantning miqdori uni aniqlanish chegrasidan ham kichik bo'ladi, va bunda namunani quyiltirish kerak yoki boshqa sezgir usul tanlash lozim
Zarar yetkazmasdan namuna olinadi	Namunalarni olish yuzasini aniqlash kerak, chunki ular xisoblash natijalariga va mezonlarga ta'sir etadi
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Namunalarni olish metodologiyasini ishlab chiqish kerak, sababi ular natijalarga ta'sir etadi
Namuna olish texnik sabablarga unchalik bog'liq emas	Qoldiqlar jixozning barcha joylarida tekis tarqalmagan bo'lishi mumkin
Namunalarni xoxlagan joydan olish imkoni bor	Qoldiq qolgan joyni aniqlash imkoni yo'q
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi On line monitringiga ulab ishlasa bo'ladi	Barcha kontaminantlar suvda yaxshi eriydi deb taxmin qilinadi

Namunalarni erituvchi bilan chayish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Substansiyalarni ishlab chiqarishda qo'llaniladi	Atrof-muxit va xodimlarni ehtiyot qilish uchun qo'shimcha chora-tadbirlar ko'rish kerak
Namunalarni olish texnikasiga bog'liq emas	Namunani bir necha marotaba olishga to'g'ri kelishi mumkin
Katta miqdorda qoldiqlarni ajratib olishga imkon beradi	tozalashga to'sqinlik qilishi mumkin – erituvchini yo'qotish
Namunani katta yuzalardan va olinishi qiyin bo'lgan joylardan olish imkonini beradi	Namuna olish yuzasini aniqlashning qiyinligi

Namunalarni plasebo usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Plasebo xuddi mahsulotsingari yuzalar bilan kontaktda bo'ladi	Ifloslanish borligini aniqlash mushkil
Namunalarni olish texnikasiga bog'liq emas	Usulning xususiyligini kamaytiradi va aniqlashga to'sqinlik qilishi mumkin
Namunani olinishi qiyin bo'lgan joylardan olish imkonini beradi	Nisbatan uzoq vaqt talab etadi va qimmat, chunki plasebodan ham tozalash uchun vaqt ketadi
	Plaseboni tanlash mushkilligi – plaseboning tarkibi mahsulot tarkibiga yaqin bo'lishi kerak
	Plasebo tarkibida qoldiqlar tekis tarqalmagan bo'lishi mumkin Mahsulot bilan kontaktda bo'lgan yuzadagi qoldiqni bilvosita aniqlash

Keys: Keyingi analitik omil - bu aynan ushbu usul uchun ajratib olish yoki faollik ko'effitsienti – ko'effitsient effektivnosti - R (tampon bilan olish usuli). Mazkur ko'effitsient

$$\text{ajratib olish ko'effitsienti, \%} = \frac{\text{topilgan miqdor} * 100}{\text{yuzadagi qoldiq miqdori}}$$

quyidagicha hisoblanadi.

Faollik ko'effitsientining mezonlari WHO ning qo'llanmasida keltirilgan.

Moddani aniqlash foizi	R ko'effitsienti	Baho
>80	>0,8	Yaxshi
>50	>0,5	Qoniqarli
>50	>0,5	Mavhum

Ko'effitsient $R > 0,7$ bo'lganda maqbul hisoblanadi.

Kutilayotgan natija: talabalar SHuxart, Pareto kartalaridan fodalanishni o'rganadilar.

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

Ushbu laboratoriya darsi 1 darsga mo'ljallangan. Laboratoriya darsi davomida talabalar xar ko'rsatkichni aniqlash uchun avval bayonnoma tuzishadi. Bayonnomada xar bir ko'rsatkichni aniqlash tartibi to'liq yoritiladi. So'ng Talabalar 3 guruxga bo'linadi va laboratoriya ishi bajariladi va olingan natijala baennomada rasmiylashtiriladi. Xar gurux uzi validatsion gurux

raxbarini tayinlaydi. Talabalar usulning validatsion parametrlari bo'lgan qaytaruvchanlik va sezgirlik aniqlashni bajarish tartibini avval bayonnoma daftariga to'liq eritadi. Talaba tomonidan ezilgan valadatsion ishni bajarish tartibi gurux raxbari tomonidan tekshiriladi. So'ng talaba ishni bajarishni boshlaydi. Olingan natijalar asosida xisobot shakllantiriladi va tegilshli xulrsalar beriladi. Laboratoriya darsi davomida gurux o'qituvchisi doimiy ravishda talabalarni nazorat qiladi va olib borayotgan ish yuzasidan muxokama tarzida tekshiradi.

Xavfsizlik choralari:

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar vasuvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda mikro usulni qo'llash tavsiya etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyadapaxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli vao'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollaridashaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilishvaoyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Keys : Nima uchun tozalangan suv tarkibida ammiak ruxsat etilgan

Talabalar tozalangan suv tarkibidagi yot moddalarni MX bo'yicha tekshiradilar

Echim: Talabalar reaktivlar asosida ammiakni topadilar va etalon eritmalar bilan solishtiradilar

Adabiyotlar:

1. Ubaydullaev Q.A., Husainova R.A. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi. -162 b

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. УзДСт 2766-2013 Взамен ТСт 19-01:2003. Надлежащая производственная практика. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Разработаны внесен Главным Управлением по контролю качества лекарственных изделий медицинской техники МЗРУз - 41с.

15-Mavzu: Validatsiya jarayoniga ta'sir qiladigan jarayonlar va inshootlarda o'zgarishlar yuz berganda qayta validatsiya va attestatsiyadan o'tkazish zarurati va hajmini aniqlash.

Nazorat chorasini yoki nazorat choralari majmuasini qayta tekshirish zaruriyatiga olib kelishi mumkin bo'lgan ko'plab omillar mavjud. Bunday omillarga quyidagilar misol bo'la oladi:

- Tizimning nosozliklari: Agar monitoring yoki tekshirish paytida nosozliklar aniqlansa va ishlab chiqarish jarayonida og'ishlarning sababini aniqlash mumkin bo'lmasa, qayta tekshirish kerak bo'lishi mumkin. Haqiqiy ko'rsatkichlarning belgilangan monitoring yoki tekshirish mezonlariga javob bermasligi oziq-ovqat xavfsizligini nazorat qilish tizimini loyihalashga asoslangan parametrlarni (ya'ni, nazorat choralari tanlash va spetsifikatsiyasi) o'zgartirish zarurligini ko'rsatishi mumkin. Tizimning noto'g'ri ishlashi xavflarni noto'g'ri tahlil qilish tufayli ham yuzaga kelishi mumkin, bu esa qayta tekshirishni talab qilishi mumkin.

- ishlab chiqarish jarayonidagi o'zgarishlar: xavf-xatarlarni nazorat qilishda sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin bo'lgan oziq-ovqat xavfsizligini nazorat qilish tizimiga yangi nazorat chorasini, texnologiya yoki uskunaning kiritilishi nazorat tizimining to'liq yoki bir qismini qayta tekshirishni talab qilishi mumkin. Xuddi shu ehtiyoj mahsulot tarkibidagi o'zgarishlar yoki doimiy nazorat choralari (masalan, vaqt/harorat o'zgarishi) bilan yuzaga kelishi mumkin.

Yangi ilmiy yoki boshqa muhim ma'lumotlar paydo bo'ladi: Agar mahsulot formulasi yoki tarkibiy qismlarining o'zgarishi bilan bog'liq xavf quyidagi sabablarga ko'ra yuzaga kelsa, qayta tekshirish zarur bo'lishi mumkin: i) amaliyotda ilgari uchragan va dastlab ko'rib chiqilganidan ko'ra kattaroq xavf paydo bo'lishining aniqlanishi. prognozda, ii) uni nazorat qilish uchun javob tahdidining o'zgarishi (masalan, moslashish), iii) ilgari noma'lum bo'lgan tahdidning paydo bo'lishi, iv) tahdidni kerakli darajada nazorat qilish mumkin emasligini aniqlaydigan yangi ma'lumotlarning paydo bo'lishi. (masalan, epidemiologiya sohasidagi yangi kashfiyotlar yoki yangi tasdiqlangan va xalqaro miqyosda tan olingan analitik texnologiyalarning paydo bo'lishi) yoki v) oziq-ovqat xavfsizligini nazorat qilish choralari qo'llash natijasi kutilganidan farq qiladi.

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

1. Talabalar 3 guruhga bo'linadi. Har bir guruh farmatsevtik ishlab chiqarish korxonasi misolida sex, laboratoriya va omborxona uchun quyodagi ko'rinishda Validatsion plan tuzib chiqishadi

Validatsiya o'tkazishning umumiy chizmasi (MU 64-04-001-2002)dan foydalangan holda validatsion plan yaratish Validatsiyalash ob'ekti Dastlabki bosqich Asosiy bosqich Analitik usullar Texnologik jarayon Qo'shimcha jarayonlar (tozalash, sanitar ishlov berish) Muxandislik tizimini (toza havo, suv, bug', inert gaz, siqilgan havo bilan ta'minlash) Ishlab chiqarish va laboratoriya xonalar ("toza" bino va "sovuq" xona zonolari) Nazorat savollari: 1. OST 42-510-98 tarmoq standartiga ko'ra validatsiyaning asosiy elementlari nimalardan iborat? 2. Validatsion plan nima? 3. Dizayn kvalifikatsiyasi qanday hollarda qo'llaniladi? 4. Farmatsevtik korxona samarali validatsiya jarayonini o'tkazishi uchun qanday tadbirlarni bajarishi lozim? 5. Validatsiya o'tkazishning umumiy chizmasi bu...

«AQLIY XUJUM» TEXNOLOGIYASI.

Aqliy xujum guruhlararo ishlarda qo'llaniladigan, ko'plab g'oyalarni ishlab chiqish mumkin bo'lgan usuldir. Bu haqiqatni ham talabalarning o'quv jarayonida faol ishtirok etishlari, turli

g'oyalarni bayon qilish chg'oida boshqalarni ham qizg'in ishga yo'llashlari, ilhom bilan ishlashlariga imkon beruvchi va unga rag'batlantiruvchi usuldir. Aqliy xujum shuning uchun ham faollashtirishning muhim usuliki, unda tanho ishlash mumkin emas, birgina g'oya guruhning barcha ishtirokchilarini bir xil o'ziga tortib oladi. O'qituvchi mavzu yoki savolni ajratib olishi zarur, keyin esa o'quv faolligi 5-10 daqiqa oralig'idagi vaqt chegarasida engillashtiriladi. Aqliy xujum turli tarzda qo'llanishi mumkin: masalan, qandaydir mavzuni muhokama qilish uchun, yangi savol qo'yish yoki istalgan qandaydir muammoni hal etish uchun. Asosiy qoidalari quyidagilar: 1.Aytilayotgan barcha g'oyalar bir-biriga nisbatan muhimlikda tengdir. 2.Kiritilayotgan g'oyalarga nisbatan tanqidning mavjud emasligi. 3.G'oyani taqdim etayotgan paytda so'zlovchining gapini bo'lmaslik. 4.So'zlovchiga nisbatan baholovchi komponent mavjud emas.

16-Mavzu: Xavflarni boshqarish va xavflarni tahlil usullari.

Loyihalashda sifat uchun xavflarni boshqarishni bilish
Loyihalash / uskunalar dizayni
Binolar va saytlarni loyihalashda tegishli joylarni aniqlash:
materiallar va xodimlar oqimi;
ifloslanishni minimallashtirish parazitlar/zararkunandalarga qarshi kurash choralari;
ochiq yoki yopiq uskunalar;
toza xonalar yoki izolyatsiya texnologiyasi; bag'ishlangan yoki alohida saytlar va uskunalar.
Kerakli muhandislik tizimlarini loyihalash uchun: (bug', gazlar, elektr ta'minoti, siqilgan havo, isitish, shamollatish va havoni tozalash, suv).
Xavflarni boshqarish usullari va vositalari (Q9)
Xavflarni boshqarishni osonlashtiradigan asosiy (oddiy) usullar:
Tarmoq grafiklari
Nazorat ro'yxatlari
Jarayon xaritalari
Sabab va oqibat diagrammasi (Ishikava diagrammasi)
Nazorat kartalari
Tajribani rejalashtirish
Gistogrammalar
Paretto diagrammalari
Jarayon qobiliyatini tahlil qilish
Nosozliklar turlari va oqibatlarini tahlil qilish 3. Muvaffaqiyatsizliklarning turlari, oqibatlari va tanqidiyligini tahlil qilish
4. Xato daraxtini tahlil qilish
5. Xavfni tahlil qilish va muhim nazorat nuqtalari
6. Xavf va xizmatga yaroqlilikni tahlil qilish 7. Dastlabki xavf tahlili
8. Xavflarni saralash va filtrlash
9. Statistik vositalarni qo'llab-quvvatlash

Laboratoriya darsini o'tkazish qoidalari:

1.Talabalar 3 guruxga bo'linadi. Har bir guruh farmatsevtik ishlab chiqarish korxonasi misolida sex, laboratoriya va omborxona uchun quyodagi ko'rinishda Validatsion plan tuzib chiqishadi



MUSTAQIL TA'LIM MAVZULARI

Kirish

Oliy ta'limning Davlat ta'lim standartiga ko'ra "Sog'liqni saqlash" ta'lim sohalarida o'qitiladigan "Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi" dasturi amaliyotda zarur bo'ladigan: validatsiyasi bo'yicha xalqaro metodik materiallar, GMP, GCP, CLP, GDP asoslari va talablari, analitik usullar validatsiyasi, statistik tahlil va boshqa boshlang'ich tushunchalarini o'z ichiga olgan bo'limlaridan tashkil topgan.

Mazkur ishchi o'quv dasturi OO'MTV ning 2013 yil 2 avgustdagi 278 – sonli "Oliy ta'lim yo'nalishlari va mutaxassisliklarining davlat ta'lim standartlari asosida fanlar bo'yicha o'quv dasturlarini ishlab chiqish va tatbiq etish tartibi" to'g'risidagi buyrug'ida keltirilgan talablari va 2011 yilda tasdiqlangan namunaviy dastur hamda xorijiy adabiyotlar asosida qayta ishlab chiqildi. Jumladan, Validatsiya tushunchasi. Ishlab chiqarish validatsiyasida boshqaruv asoslari, Dori vositalarini ishlab chiqarishda analitik usullarni validatsiyasi, analitik usulning validatsion parametrlari, ularni aniqlash usullari, analitik usul validatsiyasi uchun xujjatlashtirish tizimi, analitik usulning validatsiyasi uchun master plan, protokol xamda xisobotini tuzish.

Ishlab chiqarishda validatsiya fanini o'rganish davomida talabalar xalqaro me'riy xujjatlar, ularning talablari va axamiyatli tomonlari bilan tanishib chiqishadi, xususan, ICH, ISP 9001, GMP, FDA, PIC/S kabi xujjatlarning mohiyati, asosiy maqsad hamda vazifalari bilan tanishib, tegishli bilim va amaliy ko'nikma xosil qiladilar.

Fanni o'rganish natijasida kerakli bilim va amaliy ko'nikmalariga ega bo'lgan farmatsevt, MX talablari asosida dori vositasini sifatiga baho bera olish malakasini egallashtirishdan tashqari MX tuzish, taxlil usullari bilan solishtirish, texnologik jarayondagi oraliq mahsulotlar sifatini baholash, analitik usullarning validatsiyasi (chiziqliligi, spetsifikligi, aniqligi va b.) kabi masalalarni ham hal eta oladi.

Fanning maqsad va vazifalari

Fanni o'rganishdan maqsad, nazariy va amaliy jihatdan talabalarni xalqaro me'yoriy xujjatlar talabi asosida ishlash, xona, apparat, reaktivlar validatsiyasi va kvalifikatsiyasini o'rgatish. Undan tashqari, texnologik jarayon va analitik usullarning validatsiyasi, qadoqlash validatsiyasi, validatsion parametrlarni tanlash kabi ko'rsatkichlarni aniqlash fanning maqsadli vazifalari qatoriga kiradi.

Dori vositalari sifatini nazorat qilish Respublikamiz tibbiyotini sifatli dori vositalari bilan ta'minlashdagi muxim ahamiyatini ko'zda tutib, dasturga birinchi marta quyidagi o'zgarishlar kiritildi: dori vositalari tahlilining umumiy usullari bo'yicha beriladigan materiallar kengaytirildi, Respublikamizdagi ilmiy markazlar tomonidan tavsiya etilgan, maxalliy xomashyo asosida yaratilgan dori vositalarini zamonaviy tahlili usullariga keng o'rin berilib, ushbu fan qator mutaxassislik fanlarini muvaffaqiyatli o'zlashtirishi uchun zarur bo'ladigan tayanch bilimlarni beradi.

Dasturni tayyorlashda fanni o'rganish jarayonining talaba dunyoqarashining o'sishga, dialektik qonuniyatlarning mujassamlanishiga, barkamol shaxs bo'lib shakllanishiga yordam berishiga ham e'tibor berildi.

Talaba mustaqil ishining maqsad va vazifalari

Talaba mustaqil ishining asosiy maqsadi - o'qituvchining rahbarligi va nazorati ostida talabada muayyan o'quv ishlarini mustaqil ravishda bajarish uchun zarur bo'lgan bilim va ko'nikmalarni shakllantirish va rivojlantirishdir.

Talaba mustaqil ishining **vazifalari** quyidagilardan iborat:

- yangi bilimlarni mustaqil tarzda puxta o'zlashtirish ko'nikmalariga ega bo'lish;
- kerakli ma'lumotlarni izlab topish qulay usullari va vositalarini aniqlash;
- axborot manbalari va manzillardan samarali foydalanish;
- an'anaviy o'quv va ilmiy adabiyotlar, me'yoriy hujjatlar bilan ishlash;
- elektron o'quv adabiyotlar va ma'lumotlar banki bilan ishlash;
- internet tarmog'idan maqsadli foydalanish;
- berilgan topshiriqning ratsional echimini belgilash;
- ma'lumotlar bazasini tahlil etish;
- ish natijalarini ekspertizaga tayyorlash va ekspert hulosasi asosida qayta ishlash;
- topshiriqlarni bajarishda tizimli va ijodiy yondashish;
- ishlab chiqilgan echim, loyixa yoki g'oyani asoslash va mutaxassislar jamoasida himoya qilish.

Talabaning mustaqil ishini bajarish uchun uslubiy ko'rsatmalar.

Talabani mustaqil ishifandasturiga mos ravishda tashkil etiladi. TM I sifatida alohida mavzu bo'yicha referat, jadvallar, slaydlar tayyorlash, vaziyatli masalalar kompleksini ishlab chiqish, testlar tuzish, mavzu bo'yicha MTXlarni lotin grafikasiga o'girish va boshqalar bo'lishi mumkin.

«Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi» fanidan talabani mustakil ishi 10 semestr davomida tayyorlanadi.

Talabani mustaqil ishi kurs ishidan farq qilib mavzu yuzasidan informatsion ma'lumotlari yig'ish, uni sistemalashtirish va rasmiylashtirishdan iborat.

Xar bir ayrim mavzu bo'yicha bir necha xil talabani mustaqil ishi tayyorlash mumkin:

- a) referat yozish.
- b) slaydlar tayyorlash.
- v) adabiy man'balarni to'plash va sistemalashtirish.
- g) test savollari tuzish.
- d) vaziyatli masalalar tuzish va x.z.

Berilgan mavzu bo'yicha yozilgan referatda guruh moddalarining vakillari, ularning xalqaro, nopatent va ratsional nomenklaturasi, tuzilish formulalari, olinishi, tahlil usullari, ishlatilishi va saqlanishi, shuningdek preparatlari va ularning tahlili ham keltiriladi. Foydalanilgan adabiy man'balari soni kamida 10 nomdan iborat bo'lib, ulardan 2-3 -tasi 2000 yildan keyin chop etilgan adabiy man'balari bo'lishi mumkin.

Referat lotingrafikasida yozilib, kompyuterda chiqariladi va disk bilan birga topshiriladi. Referatning xajmi 15-20 bet bo'lishi maqsadga muvofiq.

Mavzu bo'yicha tayyorlangan slaydlar kamida 10 dona bo'lib, berilgan guruh dori vositalari, ularning tarkibi, kimyoviy tuzilishi, nomenklaturasi, olinishi, tahlil usullari ishlatilishi, saqlanishi va dori preparatlari haqida ma'lumot keltirilib, ularning asosiy qismi kimyoviy formulalar va kimyoviy reaksiyalar hisoblash formulalaridan tashkil topishi kerak. Slaydlar ham disk bilan birga topshiriladi.

Adabiy man'balarni to'plash va sistemalashtirish bo'yicha TMIning bajarishda talaba fan bo'yicha kutubxonaga keltirilgan yangi darslik, uslubiy qo'llanmalar, xorijiy Davlatlarning farmakopeyalari, MTXlar, ilmiy nashrlar va internet ma'lumotlaridan foydalanadi. Xar birada taxminan 0,5 bet xajmda annotatsiya berilib, adabiy man'balari 2000 yildan keyin nashr etilgan avvalarning soni 10 ta dan kam bo'lmashligi kerak.

Test savollari (kamida 25 ta) mavzu mazmunini xatidato'laqamrab, lotingrafikasida tuziladi. Javob variantlari 4 tava to'g'ri javob varianti 1 ta bo'lishi lozim. Test savollari ham disket bilan birga topshiriladi.

Me'yoriy texnik xujjatlarni lotin grafikasiga o'girish uchun MTXning amaldagi asl nusxasidan foydalaniladi. Bitta TM uchun 5 ta MTX berilib, bajarilgan ish tegishli tartibda rasmiylashtirilib, kafedra topshiriladi.

Vaziyatli masalalar tuzilishi uchun mavzu bo'yicha 10 ta masala tuzish talab etiladi. Masalan mavzuga tegishli dori moddalari va dori preparatlarining olinishi, tahlil usullari, hisoblash va sifatni baxolash yuzasidan tayyorlanadi.

Har bir fan bo'yicha talaba mustaqil ishiga xabarlik qilish yo'llamasi (ishchi o'quv rejasining 10-ustunida keltirilgan) professor-o'qituvchi shaxsiy ish rejasining tashkiliy-uslubiy bo'limida (1540 soat doirasida) qayd etiladi.

Mustaqil ta'lim mavzulari

№	Mustaqil ta'lim mavzulari	Soatlar hajmi	Kompetensiyalar
9- semestr			
1	Biotexnologik preparatlar valitatsiyasi	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
2	Transdermal preparatlar validatsiyasi.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
3	Liyofilizatsiyajarayoni validatsiyasi	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
4	Aerazollar validatsiyasi	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
5	Aseptik bo'lmagan jarayonlarni validatsiyasi	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
6	Dori vositalarini sifatini nazorat qiluvchi laboratoriyalar inspeksiyasi	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
7	Con-validatsiya (qo'shimcha validatsiya)	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
8	Validatsiyalovchi mutaxasis.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
9	Validatsiyaning hujjatlar to'plamini tuzishning nazariy asoslari	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
10	Dori vositalarini sifatini nazorat qiluvchi laboratoriyalar inspeksiyasi.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
11	Validatsiya o'tkazilishi haqida hisobot.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
12	Kimyoviy sintez yo'li bilan olingan substantsiya preparati validatsiyasi	5	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
Jami:		71	
№	Mustaqil ta'lim mavzulari	Soatlar hajmi	Kompetensiyalar
10- semestr			
1	O'simliklardan olinga maxsulot validatsiyasi.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
2	Oqsil va yog'lar validatsiyasi hisoboti.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
3	Dori vositalarini validatsiyasida AQSH tajribalari	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
4	Dori vositalarini validatsiyasida Yaponiya tajribalari.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
5	Dori vositalarini validatsiyasida Koreya tajribalari.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
6	Dori vositalarini validatsiyasida Rossiya tajribalari	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
7	O'zbekiston Respublikasida validatsiyalash bo'yicha olib borilgan ishlar	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
8	Farmatsevtika sohasida validatsiya	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
9	O'zbekiston Respublikasida dori vositalarini validatsiyalash sohasida qilingan ilmiy ishlar	5	Izlanish, o'rganish, rivojlanish

10	Jahonda dori vositalarini validatsiyalash soxasida qilingan ilmiy ishlar	5	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
11	MDX davlatlarida validatsiyalash bo'yicha ekspertlar.	5	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
12	Termodesorbsion sirt spektroskopiyasi usuli validatsiyasi	5	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
Jami:		63	
Umumiy:		134	

Mustaqil talimni tashkil etilishining shakli va mazmuni

Talaba mustaqil ishini tayyorlashda muayyan fanning xususiyatlarini xisobga olgan holda, quyidagi shakillardan foydalanish tavsiya etiladi:

- darslik va o'quv qo'llanmalar bo'yicha fan boblarini va mavzularini o'rganish;
- tarqatma materiallar bo'yicha ma'ruzalar matnlarini o'zlashtirish;
- dori vositalari tahlili bo'yicha informatsion texnologiyalaridan foydalanib, ma'lumotlar olish va ularni o'rganish;
- talabaning o'quv, ilmiy tadqiqot ishlarini bajarish bilan bog'liq bo'lgan fan bo'limlari va mavzularni chuqur o'rganish;
- faol va muammoli o'qitish uslubidan foydalaniladigan o'quv mashg'ulotlarini o'tkazish;
- elektron darsliklarning bo'limlari va mavzulari bo'yicha masofaviy (distantion) ta'lim olish va x.z.;

Talaba mustaqil ishini baholash

Talabaning mustaqil ishi, muayyan fan ishchi dasturida ajratilgan soatlarga mos reyting ballari bilan baholanadi va natijasi fan bo'yicha talabaning umumiy reytingiga kiritiladi.

Talabaning reyting ko'rsatkichlari, shu jumladan mustaqil ishi bo'yicha, an'anaviy gurux reyting oynasida va (yoki) universitetning maxsus elektron tarmog'ida yoritib boriladi.

Talaba mustaqil ishini baholash me'zonlari tegishli kafedra tomonidan belgilanadi va fakultet Ilmiy kengashida tasdiqlanadi. Mustaqil ishlarni baholash mezonlari talabalarga o'quv yili (semestri) boshlanishi oldidan metodik materiallar bilan birgalikda tarqatiladi.

Mustaqil ish bo'yicha belgilangan maksimal reyting ballining 55%dan kam ball to'plagan talaba fan bo'yicha yakuniy nazoratga qo'yilmaydi.

Fanlar kesimida talabalarning mustaqil ishlari bo'yicha o'zlashtirishi muntazam ravishda talabalar guruhlarida kafedra yigilishlari va fakultet Ilmiy kengashlarida muxokama etib boriladi, Talabaning mustaqil ishi kafedra arxivida ro'yxatga olinadi va o'quv yili mobaynida saqlanadi.

O'zbek tilidagi sharhi	Termin	Ingliz tilidagi sharhi
Validatsiya - rasmiylashtirilgan tekshirish bo'lib, unda tanlangan tekshirish jarayonini amalga oshirishda mazkur mahsulotga avvaldan tanlangan spetsifikatsiya bo'yicha olinishi mumkin bo'lgan ma'lumotlar to'laqonli ekanligi haqida yuqori darajada kafillik berishdir.	Валидация - документальное подтверждение путем представления объективных доказательств того, что установленные требования, предназначенные для конкретного применения, соблюдены;	VALIDATION Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results (see also qualification).
Spetsifikatsiya – bu xomashyo va mahsulotlarga qo'yilgan talablar yig'indisi bo'lib, dori vositasini ishlab chiqarishda foydalaniladigan, dori preparatlarini sifatini baholash uchun asosiy hisoblangan hujjat.	Спецификация - документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве лекарственных средств, являющийся основой для отсенки качества лекарственных препаратов.	Specification - A document stating requirements and referring to or including drawings or other relevant documents. Specifications should indicate the means and criteria for determining conformance.
Akkreditatsiya - Bevosita nufuzli tashkilot tomonidan rasmiy tan olingan qonun himoya qiluvchi tashkilot vakili yoki tashkilot bajaradigan aniq belgilangan ishlar jarayoni. SHuningdek, akkreditatsiya jarayoni akkreditatsiya bo'yicha maxsus vakolatli organ tomonidan o'rnatilgan qonun va boshqaruv doirasida amalga oshirilishi mumkin.	Аккредитация -Протседура, посредством которой авторитетный орган офитсиально признает правомочност литса или органа выполнят конкретные работы. При этом протседура аккредитатсии должна проходит в рамках правил и управления (система аккредитатсии), установленных спетсиальным уполномоченным органом по аккредитатсии.	Accreditation is the process in which certification of competency, authority, or credibility is presented. Organizations that issue credentials or certify third parties against official standards are themselves formally accredited by accreditation bodies
Analitik pasport (sifat sertifikati) – maxsulotni ishlab chiqargan yoki keltirayotgantashkilot tomonidan taqdim etiladigan hujjat. Unda maxsulot haqida ma'lumot (nomi, seriya raqami, qayd etish raqami, spetsifikatsiyalarga xavolalar va b.), mazkur seriyani tekshirish natijalari (spetsifikatsiyada keltirilgan barcha ko'rsatkichlari bo'yicha), talablarga mos kelishi va saqlanish muddati	Аналитический паспорт - (батч сертификате - сертификат качества) – документ выдаваемый предприятием изготовителем или поставщиком или в исключительных случаях (вакцины, сыворотки) органом нормативного контроля. Он должен содержать необходимые сведения о продукции,	batch certificate - The process of testing and evaluation against specifications designed to document, verify, and recognize the competence of a person, organization, or other entity to perform a function or service, usually for a specified time.

to'g'risidagi xulosalar keltirilgan bo'lishi shart va mas'ul shaxs (SNQB) tomonidan imzolangan bo'ladi. Analitik pasport mahsulot seriyasi bilan taqdim etiladi.	результаты испытаний данной серии продукции по всем показателям качества предусмотренный спецификацией. Вывод о соответствии качества продукции, и сроке годности препарата. Аналитический паспорт подписанный уполномоченным лицом, (начальник ОКК) предназначен для сопровождения серии продукции или ее части.	
Farmakopeya — dori vositalari sifatini, ularni tayyorlash, sifat-miqdor jihatidan nazorat qilishni, saqlash shart-sharoitlarini va nomlanishini belgilaydigan davlat standartlari to'plami;	Фармакопея – сборник государственных стандартов качества лекарственных средств, имеющий законодательный характер	Pharmacopoeia - a collection of state standards of the quality of medicines having a legislative character.
Ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasi — dori vositalarini tibbiy qo'llanish huquqi uchun O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi ruxsatini tasdiqlovchi hujjat.	Регистратсионное удостоверение – документ подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата	Certificate of registration of the drug - a document confirming the fact of state registration of the drug;
Dori vositalarining, tibbiy buyumlarning davlat reestri — rasmiy hujjat bo'lib, u tibbiyot amaliyotida qo'llashga ruxsat etilgan dori vositalari, tibbiy buyumlar ro'yxatidan iborat.	Государственный реестр лекарственных средств, ИМН и МТ –документ учета зарегистрированных и разрешенных к медицинскому применению Республике Узбекистан лекарственных средств, ИМН и МТ	State Register of medicinal products-medical devices and technical- accounting document registered and permitted for medical use in the Republic of Uzbekistan medicines, medical devices and medical equipment;
Generik dori vositalari (generiklar) — patent berilganlaridan qolishmaydigan, lekin boshqa ishlab chiqaruvchi tomonidan tayyorlangan dori preparatlari.	Генерик (воспроизведенный лекарственный препарат)- лекарственный препарат, соответствующий оригинальному препарату по составу активных веществ, лекарственной форме и поступивший в обращение после истечения срока действия охранных документов на оригинальный препарат, либо по лицензионному соглашению	A generic drug is a pharmaceutical drug that is equivalent to a brand-name product in dosage, strength, route of administration, quality, performance, and intended use. ^[1] The term may also refer to any drug marketed under its chemical name without advertising, ^[2] or to the chemical makeup of a drug rather than the brand name

		under which the drug is sold
Gomeopatik vositalar — gomeopatik qoidalarga binoan qo‘llaniladigan va davlat reestrining maxsus bo‘limiga kiritilgan dorilar.	Гомеопатические лекарственные средства - одно или многокомпонентные препараты, содержащие, как правило, микродозы активных соединений, производящиеся по специальной технологии и предназначенные для перорального, инъекционного или местного применения в виде различных лекарственных форм.	The law of similars states that a disease is cured by a medicine that creates symptoms similar to those the patient is experiencing. Hence, an important part of the prescription of a homeopathic medicine is a lengthy interview to determine all the symptoms. The homeopathic physician then prescribes the medicine that best matches the symptoms. The principle of the single remedy states that a single medicine should cover all the symptoms the patient is experiencing: mental, emotional and physical. The principle of the minimum dose has two parts. First, the homeopathic doctor prescribes only a small number of doses of the homeopathic medicine and waits to see what effect the medicine has. Second, the medicine is given in an infinitesimal dose.
Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari (Good Laboratory Practice (GLP): Inson sog‘lig‘ini saqlash va tashqi muhit xavfsizligi sohasidagi sinovlarni tashkillashtirish, rejalashtirish, nazorat qilish va olib borish tartibi, xamda rasmiylashtirish, arxivlashtirish va olingan natijalarni taqdim etishga oid jarayonlarini sifatini ta’minlash tizimi.	Надлежащая производственная практика - составная часть системы обеспечения качества, гарантирующая производство и контроль качества лекарственных средств по стандартам в соответствии с их назначением и требованиями регистрационного досье	Good Laboratory Practice (GLP) embodies a set of principles that provides a framework within which laboratory studies are planned, performed, monitored, recorded, reported and archived.
Sifat – tayyor mahsulotning xossalarini belgilab beruvchi ko‘rsatkichlar majmui. Belgilangan maqsadga va qayd etish	Качество(лат. квалитас - качество, свойство) - совокупность признаков, определяющих свойства	Quality - The totality of features and characteristics of a product or service that bears on its ability to meet

materiallariga kiritilgan asosiy texnologik jarayonning parametrlariga mos kelishi.	готового продукта, это соответствие предназначенному применению и основным параметрам технологического процесса, включенным в регистрационные материалы	the stated or implied needs and expectations of the user.
Standart operatsion protseduralar SOP (standard operating procedures; SOPs)- tadqiqotni o'tkazish jarayonlari yoki boshqa faoliyat ta'riflangan batafsil yozma yo'riqnomalar.	СОП (СОП)- Стандартная операционная процедура	Standard Operating Procedure (SOP) - A written document that details the method for an operation, analysis, or action with thoroughly prescribed techniques and steps and that is officially approved as the method for performing certain routine or repetitive tasks.
Standart namunalar (reference standards, reference substances, reference materials) - tekshirilayotgan dori vositasining sifatini fiziko-kimyoviy va biologik usullar yordamida tahlil qilishda taqqoslash uchun foydalaniladigan moddalar (farmakopeya maqolasida keltirilgan bo'lsa). Ular kimyoviy va biologik standart namunalarga bo'linadi. Bitta standart namunadan bir vaqtning o'zida ham fizik-kimyoviy, ham biologik tahlillarda foydalanish mumkin.	Стандартные образцы (со), применяемые для контроля качества лекарственных средств - это вещества, с которыми проводят сравнение испытуемых лекарственных средств при проведении их анализа с использованием физико - химических и биологических методов. СО подразделяются условно на химические и биологические; один и тот же СО в соответствии с указаниями фармакопейной статьи может быть использован и для физико - химических, и для биологических анализов.	Standard Reference Material - A quality control tool that is a matrix-specific, single or multi-component mixture of analytes that has been certified by an entity external to the laboratory performing the analysis for a particular concentration. This quality control element is used to monitor accuracy.
Validatsiya - rasmiylashtirilgan tekshirish bo'lib, unda tanlangan tekshirish jarayonini amalga oshirishda mazkur mahsulotga avvaldan tanlangan spetsifikatsiya bo'yicha olinishi mumkin bo'lgan ma'lumotlar to'laqonli ekanligi haqida yuqori darajada kafillik berishdir.	Валидация - документальное подтверждение путем представления объективных доказательств того, что установленные требования, предназначенные для конкретного применения, соблюдены;	VALIDATION Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results (see also qualification).
Spetsifikatsiya – bu xomashyo va	Спецификация - документ,	Specification - A document

mahsulotlarga qo'yilgan talablar yig'indisi bo'lib, dori vositasini ishlab chiqarishda foydalaniladigan, dori preparatlarini sifatini baholash uchun asosiy hisoblangan hujjat.	содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве лекарственных средств, являющийся основой для отсенки качества лекарственных препаратов.	stating requirements and referring to or including drawings or other relevant documents. Specifications should indicate the means and criteria for determining conformance.
Akkreditatsiya - Bevosita nufuzli tashkilot tomonidan rasmiy tan olingan qonun himoya qiluvchi tashkilot vakili yoki tashkilot bajaradigan aniq belgilangan ishlar jarayoni. SHuningdek, akkreditatsiya jarayoni akkreditatsiya bo'yicha maxsus vakolatli organ tomonidan o'rnatilgan qonun va boshqaruv doirasida amalga oshirilishi mumkin.	Аккредитация-Протседура, посредством которой авторитетный орган офитсиально признает правомочност литса или органа выполняют конкретные работы. При этом протседура аккредитатсии должна проходит в рамках правил и управления (система аккредитатсии), установленных спетсиальным уполномоченным органом по аккредитатсии.	Accreditation is the process in which <u>certification</u> of competency, authority, or credibility is presented. Organizations that issue <u>credentials</u> or certify third parties against official standards are themselves formally accredited by accreditation bodies

Tarqatma materiallar

I -- TEST

1.Sifat taminlash konsepsiyasining asosiy mamuni nima?

- a) Sifat mahsuloti tayyor bo'lgan holidan emas balki uning yaratilish jarayonining barcha bosqichlari
- b) Bunday konsepsiya malum emas
- c) Tayyor mahsulotga qo'yilgan sifat nazorati
- d) B va c to'g'ri

2.Dori vosilari qaysi talablarga javob berishi kerak?

- a) GMP D <P
- b) GMP G<P
- c) GMP A<P
- d) Hammasi to'g'ri

3.GMP ning asosiy elementi nima?

- a) ISO 9001 :2008
- b) ISO 9002:2008
- c) ECO 8002:2007
- d) ISO 9004:2008

4.GMP ning qo'shimcha elementi nima?

- a) Iso 9001:2008
- b) IECO 8002:2007
- c) SSA 8002:2007
- d) Hammasi to'g'ri

5.Esi nechta qismdan iborat?

- a) 1
 - b) 3
 - c) 5
 - d) 4
6. Dori vositalarning sifatini nimalar kafolatlab beradi?
- a) Namunalar olish, spetsifikatsiya
 - b) Ishlarni tashkil qilish
 - c) Hujjatlashtirish hammasi to'g'ri
7. Ishlab chiqariladigan mahsulot xususiy talablarga doimo javob berishini taminlashi kerak?
- a) Sifatni taminlovchi tizim
 - b) Sifatni qadrsizlantiruvchi tizim
 - c) Sifat nazorati
 - d) Hammasi to'g'ri
8. Dori preparati bu....?
- a) Sotiladigan mol
 - b) Istemolchiga xizmat
 - c) Azzon tomor olish
 - d) A va b to'g'ri
9. Dori yaratish va ishlab chiqarishning nechta davri bor?
- a) 1
 - b) 4
 - c) 2
 - d) Cheksiz
10. Dori yaratishning 1 chi davri nima?
- a) Klinikagacha bo'lgan tadqiqotlar
 - b) Substansiyaning aniqlash va uni o'rganish
 - c) Klinika sinovlari
 - d) Ro'yxatdan o'tkazish
11. Dori yaratishning 3 bosqichi nima?
- a) Klinika sinovlari
 - b) Klinikaga bo'lgan tadqiqotlar
 - c) Ro'yxatdan o'tqazish
 - d) To'g'ri javob yo'q
12. Nouskunaviy usullarda moddaning aniqlanish chegarasi qanday aniqlaniladi?
- a) Visual
 - b) Minimal
 - c) Optimal
 - d) Maksimal
13. Standart chetlanish va og'ish burchagini hisoblash formulasi qanday?
- a) $QL=10p/s$
 - b) $QL=S/12p$
 - c) $K=a/B$
 - d) Hammasi to'g'ri
14. Modda miqdorini aniqlash chegarasi identifikatsiyalash chegarasidan nechchi marta ko'p bo'ladi?
- a) 2

- b) 4
 - c) 7
 - d) Hammasi to'g'ri
15. Dori vositalarning asosiy xususiyatlari nimada?
- a) Xavfsizlik
 - b) Samaradorlik
 - c) Sifat, hammabop
 - d) Hammasi to'g'ri
16. Farmasevtik sifat tizimi elementlari?
- a) Jarayon o'lchamlari sifat monitoring
 - b) Oldini olish tuzatish
 - c) Rahbariyat tomondan boshqarish
 - d) Farm sifat tizimi?
17. Sifat nazorati, sifatni ta'minlash, sifat menejmenti bu iboralar nimani anglatadi?
- a) Sifat tizimini rivojlanishini
 - b) Sifat tizimini regresini
 - c) Sifat nazoratini
 - d) To'g'ri javob yo'q
18. Sifat tizimini rivojlanish bosqichi qanaqa?
- a) Sifat nazorati
 - b) Sifatni ta'minlash
 - c) Sifat menejmenti
 - d) Hammasi
19. Birinchi bosqich sifat nazorati nima?
- a) Boshlang'ich materillar va tayyor mahsulot sifati
 - b) Oxirgi mahsulot nazorati
 - c) Sinama olish
 - d) Hammasi to'g'ri
20. Sifat menejmentiga kiruvchi yordamchi omillar nima?
- a) Bilimlarni boshqarish
 - b) Sifat sohasidagi havf hatlarlar
 - c) Nazorat qilish
 - d) A va b to'g'ri
21. ICH ning nechta tavsiyanomasi bor?
- a) G-9
 - b) G-8
 - c) G-10
 - d) G-7
22. FST ning maqsadlar soni?
- a) 3
 - b) 4
 - c) 10
 - d) 7
23. Sifat mahsulot tayyor bo'lgan holida emas balki uning yaratilishi jarayonining barcha bosqichlari qaysi hujjatda tasvirlangan?
- a) Sifatni taminlash konsepsiyasi

- b) Sifatni tayyorlash konsepsiyasi
 - c) Sifat elementlari
 - d) Hammasi
24. Bugungi farmasevtika bozori qanday?
- a) Globallashuv
 - b) Integrassiya
 - c) Infalatsiya
 - d) A va b to'g'ri
25. Sifatni taminlash nima degani?
- a) bozor zanjiri
 - b) ishlab chiqaruvchi vrach
 - c) tashkilot dorixona
 - d) sifatni taminlovchi tizim
26. sifatni taminlovchi tizim nima?
- a) sifatli mahsulot tayyorlash
 - b) qadoqlash
 - c) baholash
 - d) tarqatish
27. sifatni taminlovchi tizimni asosiy maqsadi nima?
- a) xususiy talablarga doim javob berish
 - b) talabga javob bermaydigan mahsulot ishlab chiqarmaslik
 - c) mahsulot sifatini taminlash
 - d) a va b to'g'ri
28. mahsulot sifatni boshqarish tizimini asosiy elementlari?
- a) sotish uchun ruxsat olish
 - b) xodimnlarni boshqarish jarayoni
 - c) ichki audit
 - d) hammasi to'g'ri
29. sifatni taminlash uchun masul shaxs bilan
- a) upolnomochennoe litso
 - b) otvetstvenoe litso
 - c) glavnoe liish litso
 - d) to'g'ri javob yo'q
30. masul shaxsni vazifalari qanday?
- a) ishlab chiqarish sifatini taminlash
 - b) ichki hujjatlarni qayd etish
 - c) amaliyot jarayonini boshqarish
 - d) hammasi to'g'ri
31. ichki audit nimalarga javob beradi?
- a) ishchilarni o'rgatish
 - b) auditlarni tayyorlash
 - c) etirozlarga javob berish
 - d) hammasi to'g'ri
32. dori vositalarini sifati qanday ?
- a) insonga bezararligi
 - b) chinligi

- c) tozaligi
 - d) hammasi to'g'ri
33. DVTTSNG bosh boshqarmasi o'zb vazirlar mahkamasining qarori qachon qabul qilinadi ?
- a) 1995- yil 5 may
 - b) 1995-yil 10 iyun
 - c) 1992-yil 3 yanvar
 - d) 1992-yil 16 avgust
34. 1995-yil 5 maydagi qaror soni ?
- a) 181
 - b) 185
 - c) 191
 - d) 201
35. o'zbekiston Prezidentining qarori nechinchi yil qabul qilingan> ?
- a) 2012 yil 26 mart
 - b) 2012-yil 10 aprel
 - c) 1996-yil 2 iyun
 - d) 2013-yil 26 mart
36. mahsulot va hizmatlarni sertifikatlash to'g'risidagi qonun qachon qabul qilingan ?
- a) 1993 yil 28 dekabr
 - b) 1992-yil 25 dekabr
 - c) 1993-yil 15 yanvar
 - d) 1994 yil 16 aprel
37. o'zbekiston Respublikasining reklama to'g'risidagi qonun qachon qabul qilingan ?
- a) 1996 25 dekabr
 - b) 1998-yil 25 dekabr
 - c) 2002-yil 26 dekabr
 - d) 2002-yil 28 dekabr
38. O'zbekiston Respublikasining Giyohvandlik vositalari va psixotrop moddalari to'grisidagi qonun qachon qabul qilingan?
- a) 1999-yil 16 avgust
 - b) 1993-yil 19 avgust
 - c) 1999-yil 19 avgust
 - d) To'g'ri javob yo'q
39. qanday preparat yangi preparat hisoblanadi ?
- a) yangi tasirli
 - b) yangi molekula
 - c) malum formula modifikatsiyasi
 - d) malum preparat ko'rinish
40. damlama qaynatma nima ?
- a) quruq yoki suyuq ekstraktlar
 - b) saponinlar
 - c) bio faol moddalar
 - d) dorivor o'simliklardan tayyorlangan suvli ajratmalar
41. tindirilmagan ko'rsatkich tahlili ?
- a) spirt miqdori yoki zichligi
 - b) quruq qoldiq

- c) og'ir metallar
 - d) hammasi to'g'ri
42. sifat uchun masul shaxs ?
- a) sifat nazorati bo'limi bosh raxbari
 - b) marketing bo'limi rahbari
 - c) hisobot bo'limi rahbari
 - d) hammasi to'g'ri
43. sifat masalalari bo'yicha majlis yiliga necha marta o'tkaziladi ?
- a) bir necha marta
 - b) 2 marta
 - c) 3marta
 - d) 10 marta
44. majlisda nima masalalar ko'riladi ?
- a) kelgan etirozlar
 - b) sifatni yaxshilash rejalari
 - c) ichki audit o'tkazish
 - d) hammasi to'g'ri
45. korxonada yuritilgan hujjatlar necha toifaga bo'klinadi ?
- a) 3
 - b) 4
 - c) 5
 - d) 6
46. Hujjatlarni qanday yuritish kerak ?
- a) hujjatlarni shakllantirish
 - b) arxivlashtirish tarixi
 - c) kim imzolaganligi
 - d) hammasi to'g'ri
47. Hujjatlarni yuritish qanday bo'lishi kerak ?
- a) reglamentga solingan
 - b) reglamentga solinmagan
 - c) aniqlangan
 - d) hammasi to'g'ri
48. spetsifikatsiyadan chetga chiqishlar qanday ?
- a) laboratoriyadagi hatolik
 - b) texnologik jarayondagi kamchilik
 - c) seriyani sifati spetsifikatsiyasi
 - d) hammasi to'g'ri
49. Tahlil olib borishda nimalarga etibor berish kerak ?
- a) asboblarning aniqligini tekshirish
 - b) tahlilda hatolik bo'lmasligi
 - c) katta miqyosda tekshirishlar olib borish
 - d) hammasi to'g'ri

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

Ro'yxatga olindi:
№BD 60910700-3.05
2021 yil «31» 08



DORI VOSITALARIM ISHLAB CHIQRISH
VALIDATSIYASI
MODUL DASTURI

Bilim sohasi: 900000 - Sogliqni saqlash va ijtimoiy ta'minot
Ta'lim sohasi: 910000 - Sog'liqni saqlash
Ta'lim yo'nalishi: 60910700 - Farmatsevtik tahlil

Toshkent-2021

Tuzuvchilar: TFI, Dori vositalarini slandartlashtirish va sifat menejmenli
 Jalilov F.S. kafedraasi mudiri, farm.f.n., dotsent
 Tillayeva G.U. TFI, Dori vositalarini standartlashtirish va sifat menejmenti
 kafedraasi professor i, farmatsevtika modullari doktori.
 Bekchanov TFI. Dori vositalarini standartlashtirish va sifat menejmen
 B.S. kafedraasi assistenti.

Tuzuvchilar: TFI, Dori vositalarini slandartlashtirish va sifat menejmenli
 Jalilov F.S. kafedraasi mudiri, farm.f.n., dotsent
 Tillayeva G.U. TFI, Dori vositalarini standartlashtirish va sifat menejmenti
 kafedraasi professor i, farmatsevtika modullari doktori.
 Bekchanov TFI. Dori vositalarini standartlashtirish va sifat menejmen
 B.S. kafedraasi assistenti.

Modul dasturi Toshkent farmatsevtika institutida ishlab chiqilgan.
 Modul dasturi Toshkent farmatsevtika instituti Kengashida ko'rib chiqilgan va
 tavsiya qilingan (2021 yil “25.08” “01”-sonli bayonnoma)

1. O'quv modulining dolzarbligi va ta'limdagi o'rni

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 5 iyundagi PQ-3775 sonli "Oliy ta'lim muassasalarida ta'lim sifatini oshirish va ularning mamalakatda amalga oshirilayotgan keng qamrovli islohatlarda faol ishtirokini ta'minlash chora-tadbirlari to'g'risida"gi, PQ-4310 "Tibbiyot va farmatsevtika ta'limi va ilm-moduli tizimini yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida"gi qarorlarini ijrosini ta'minlash maqsadida, yuqori darajada ma'naviy va ahloqiy sifatlarga ega bo'lgan malakali kadrlarni tayyorlash ilmiy asoslangan, xalq manfaatlariga javob beruvchi dasturni ishlab chiqishni taqozo etmoqda.

Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli o'quv rejaning umum kasbiy modular blokiga taaluqli, 5 kursda o'qitiladi.

Modulni o'rganish jarayoni farmatsevt validatsiyalovchi mutaxassis uchun farmatsevtik mahsulotlar, biologik faol qo'shimchalar, tibbiyot buyumlarini validatsiyalashni amalga oshirish, farmatsevtika mahsulotlarini validatsiyalashdan o'tgan ob'ektlar va jarayonlar monitoringini tashkil etish, farmatsevtika mahsulotlarini validatsiyalash(kvalifikatsiyalash)ni tashkil etish va rejalashtirish, Farmatsevtika mahsulotlarini validatsiyalash berish uchun quyi bo'linma xodimlarining ishini tashkil etish haqida bilimlarni beradi.

2. O'quv modulining maqsadi va vazifalari.

2.1. Modul maqsadi:

Modulni o'qitishdan asosiy maqsadlar: nazariy va amaliy jihatdan talabalarni xalqaro me'yoriy hujjatlar talabi asosida ishlash, xona, apparat, reaktivlar validatsiyasi va kvalifikatsiyasini o'rgatish. Undan tashqari, texnologik jarayon va analitik usullarning validatsiyasi, qadoqlash validatsiyasi, validatsion parametrlarni tanlash kabi ko'rsatkichlarni aniqlash

2.2. Modulning vazifalari:

Maqsadga erishish uchun quyidagi vazifalarni bajarish ko'zda tutiladi: talabalarni validatsiya tushunchasi bilan tanishtirish va yetuk mutaxassis bo'lishi uchun amaliy ko'nikmalar yaratish; dori vositalarni ishlab chiqarish validatsiyasini rivojlanishining tarixiy jihatlarini o'zlashtirish; dori vositalarni ishlab chiqarish validatsiyasini sohasiga xos bo'lgan terminologiyaning asosiy tushunchalari va asoslari haqida bilim va ko'nikmaga ega bo'lish; talabalarni validatsiyalash jarayonidagi hujjatlashtirish tizimi haqida tushuncha hosil qilish va ularni amalda qo'llash, uni tashviqot va targ'ibot qilish malakasini egallash;

2.3. Modul bo'yicha talabaning bilim, ko'nikma va malakalariga qo'yiladigan talablar:

Talaba:

9-semestr yakunida

4-kredit

- Validatsiyada ishlatiladigan terminologiya(atamalar). Validatsiyada tarixi, validatsiya obekti, validatsiyalovchi ekspert. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida boshqaruv asoslari,Maxsulotsifatisharhi. Maxsulotsifatisharxiniolibborishtartibi. Maxsulot sifati sharxi natijalarini instrumental usullar yordamida baholashto'g'risida **tasavvurga ega bo'lishi**;

- Validatsiyaning hujjatlar to'plami, standart operatsion jarayonlar yo'riqnomasini tuzishni, Validatsion bayonnoma rasmiylashtirishni va unga hisobot tuzish;Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi,validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda aniqlilikni aniqlash; dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida texnik jarayonlar, prospektiv jarayon validatsiyasi hujjatlashtirishni **bilishi va ulardan foydalana olishi**;

- Validatsiyaning hujjatlar to'plami. standart operatsion jarayonlar tuzish;validatsion plan tuzish;validatsion protokol tuzishni bilish. validatsiya o'tkazilishi haqida hisobot qilish;analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. validatsion parametrlar, spektral usullarda qaytariluvchanlik aniqlash;analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi validatsion parametrlar, spektral usullarda chiziqlilikni xususiylikni aniqlash;analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda xususiylikni aniqlash; analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda aniqlilikni aniqlash (GX, YUSSX);prospektiv jarayon validatsiyasini amalga oshirish **malakalariga ega bo'lishi kerak.**

10-semestr yakunida

3,5-kredit

- suv va havo ta'minlash sistemalari, farmatsevtik uskunalar va jihozlar kvalifikatsiyasi; tozalash jarayonlarini; kompyuter tizimini; qadoqlash jarayoni; sifatni boshqarish;Xavflarni boshqarish va xavflarni tahlil qilish to'g'risida **tasavvurga ega bo'lishi;**

-- Retrospektiv validatsiya metodikalari;Farmatsevtik ingredientlar validatsiyasi nazariyasi; validatsiya jarayoniga ta'sir qiladigan jarayonlar va inshootlarda o'zgarishlar yuz berganda qayta validatsiya va attestatsiyadan o'tkazish zarurati va hajmini aniqlashni; - olingan bilimlardan asosiy muammolarni, farmatsevtik ishlab chiqarish validatsiyasi sohasi rivojlantirish yo'nalishlarini va istiqbollarinibilishi va ulardan foydalana olishi;

Retrospektiv validatsiyani amalga oshirish;farmatsevtik ingredientlar validatsiyasi;suv va havo ta'minlash sistemalari validatsiyasi;farmatsevtik uskunalar va jihozlar kvalifikatsiyasi;tozalash jarayonlarini validatsiyasi va verifikatsiyasini o'tkazish; kompyuter tizimini validatsiyasi: ishlab chiqarish jarayonini boshqaruvchi tizimlar; qadoqlash jarayoni va qadoq validatsiyasini qila olish; sifatni boshqarish jadvallaridan foydalangan ishlab chiqarishning validatsion ma'lumotlarini tahlil qilish; validatsiya jarayoniga ta'sir qiladigan jarayonlar va inshootlarda o'zgarishlar yuz berganda qayta validatsiya va attestatsiyadan o'tkazish zarurati va hajmini aniqlash**malakalariga ega bo'lishi kerak.**

3. Asosiy qism

3.1 Modulning ma'ruza mashg'ulotlari mavzulari va mazmuni, tashkil etish bo'yicha umumiy ko'rsatma va tavsiyalar:

9- semestr

Ushbu o'quv modul dasturi bo'yicha talabalarnima"ruzalar matni va tavsiya etilgan adabiyotlar hamda davriy jurnallar, internet materiallari bilan ishlashni, standart va malaka talablariga mos ravishda taqdimot, turli xil mashqli o'yinlar bilan bajarishni o'z ichiga oladi.

1-Mavzu:Modulga kirish. Ishlab chiqarish validatsiyasida boshqaruv asoslari (regulyator asoslar).Validatsiyada ishlatiladigan terminologiya(atamalar). Validatsiyada tarixi, validatsiya obekti, validatsiyalovchi ekspert. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida boshqaruv asoslari to'g'risida ma'lumot beriladi.

2-MavzuValidatsiyaning hujjatlar to'plamini tuzishning nazariy asoslari. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida kerak bo'lgan hujjatlar to'plami. Standart operatsion jarayonlar, master plan tuzish va uning ahamiyati. Olingan natijalar asosida bayonnomalar rasmiylashtirish. Ularni muxokamasi va tasdiqi. standart operatsion jarayonlar ahamiyati.Ma'lum bir dori shaklini ishlab chiqish uchun standart operatsion jarayonlar va master plan tuzish.

3-Mavzu: Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida texnik jarayonlar.

Dori vositalarini ishlab chiqarishda analitik usullar validatsiyasini o'tkazish uchun asbob uskunalarni tayyorlash, kerak bo'lganda ularni kalibrovkasi, validatsiyalovchi guruhning texnik kompetensiyalari, qo'llanilishi kerak bo'lgan metodik bilimlar, dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasini kompyuter texnologiyalari yordamida preparatlar hayot siklini modellashtirish, validatsiya plani tuzilgandan so'ng bajariladigan ishlar ierarxiyasini tashkil qilish.

4-5 Mavzu: Farmatsevtik tahlilda qo'llaniladigan analitik usullarni validatsiyalashi. Analitik usullar validatsion parametr va ularning turlari. Har bir validatsion parametrlarni aniqlash tartibi. Spektrofotometriya, fotoelektrokolorimetriya, refraktometriya va boshq. Usullarning validatsion parametrlari: aniqlilik, xususiylik, chiziqlilik, qaytaruvchanlik, sezgirlik, korrelyasion koeffitsient xisoblash usullari.

6. Perspektiv validatsiya (itiqbolli validatsiya). Maxsulotsifatisharhi. Maxsulotsifatisharxiniolibborishtartibi. Maxsulot sifati sharxi natijalarini instrumental usullar yordamida baholash. Shuxart control kartalarini qo'llanilishi. UCL, CL, LCL kriteriylarni hisoblash. Yil davomida ishlab chiqarilgan maxsulot sifatini sharxlash. Boshlangich, oraliq va tayor maxsulot sifatini baholashdagi o'zgarishlar.

7. Retrospektiv Validatsiya. Sotilayotgan mahsulotni seriyali ishlab chiqarish jarayonini validatsiyalash, mahsulot partiyasini ishlab chiqarish va boshqarish bo'yicha olingan ma'lumotlar asosida matematik statistik hisoblash. Ularni tahlil qilish. Sifatni baholashda kontrol kartalardan foydalanish. Pareto kontrol kartalari. Sifatning yuqori va quyi chiziqlarni aniqlash tartibi.

8-Mavzu: Farmatsevtik maxsulot ishlab chiqarishda xona, jixoz va asbob uskunalar attestatsiyasi/kvalifikatsiyasi. Maxsulot, qadoqlovvositasi, yordamchimoddalar, saqlashvatransportirovkaqilish. Asbob uskunalarni xolatini nazorat qilish. Texnologik jarayonlarning nazorati. Xona nazorati. Tayyor va yarim tayyor maxsulotlar nazorati.

9-Mavzu: Loyiha hujjatlari kvalifikatsiyasi (DQ). Ishlash kvalifiatsiyasi (OQ). O'rnatish (montaj) kvalifikatsiyasi (IQ). Loyiha hujjatlari kvalifikatsiyasi (Design qualification) hujjatlarni standartlar asosida to'g'ri tuzilganligini tekshirish, DQ kvalifikatsiyasini o'tkazish uchun kerak hujjatlar to'plami. O'rnatish (montaj) kvalifikatsiyasi (IQ), o'rnatilgan asbob uskunalar standartlar asosida joylashtirilganligiga ishonch hosil qilish maqsadida o'tkaziladiga jarayon. Ishlash kvalifikatsiyasi (OQ) O'rnatilgan asbob uskunalar to'g'ri ishlashiga ishonch hosil qilish uchun o'tkaziladigan jarayon.

8-semestr

10-Mavzu: Qattiq dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyas. Tabletkalar, kapsulalarni olishda barcha texnologik jarayonlarning validatsiyasi. Granulyasiya validatsiyasi. Tabletkalar va kapsulalarni ishlab chiqarishda validatsion metodikalar.

11-Mavzu: Yumshoq dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi. Gel, krem, va shamcha olishda validatsion parametrlar. Asoslar validatsiyasi va ularga qo'yilgan talablar. Yumshoq dorilarni ishlab chiqarishda validatsion metodikalar. Baholash kriteriyasini ishlab chiqish. Ularni taxlilida analitik usullarni qo'llash.

12-Mavzu: Suyuq dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi. Suyuq dori shakllar. Steril va nosteril dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi. Infuzion va in'eksion eritmalar tekshirishda validatsion metodikalar. Erituvchilar validatsiyasi. Sterillikga qo'yilgan talablar validatsiyasi. Ularni baholash kriteriyasini ishlab chiqish.

13-Mavzu: Zamonaviy dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi. transdermal, liofilizat, airozol shakllar. Zamonaviy dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi. Ushbu dori shakllarni qo'yilgan talablar validatsiyasi. Ularni baholash kriteriyasini ishlab chiqish.

14-Mavzu: Sterilizatsiya jarayoni validatsiyasi. In'eksion dori vositalarini ishlab chiqarish borasida sterillash jarayoni asosiy va eng xavfli jarayonlardan bo'lib uni validatsiyasini to'g'ri tashkil qilish. Sterillash jarayoni asbob uskunalarini kvalifikatsiyasi. Ishlab chiqarish davomida sterilizatsion tunnelning validatsiyasi. Sterilizatsiya jarayoni validatsiyasi, mikrobiologik usulda usulning to'g'ri bajarilganini tekshirish.

15-Mavzu: Qadoqlash va tozalash jarayonlarining validatsiyasi. Maxsulot, qadoqlov vositasi, yordamchi moddalar, saqlash va transportirovka qilish to'g'risida tushunchalar. Asbob uskunalarini xolatini nazorat qilishda validatsiyalash. Texnologik jarayonlar. Xona nazorati. Tayyor va yarim tayyor maxsulotlar nazorati. Tayyor maxsulotni qadoqlashga qo'yilgan talablar, uning validatsiyasi. Qadoqlov vositasining maxsulot sifatiga ta'siri. Steril va turg'un bo'lmagan dori vositalarini qadoqlov vositalarini tanlash. Tayyor maxsulot chiqqandan so'ng asbob uskunalar va jixozlarni tozalash validatsiyasi.

16-Mavzu: Dori vositalarini qayd qilishda validatsion hujjatlar. O'zbekiston Respublikasida dori vositalarini qayd qilish tartibi va registratsion hujjatlarga quyilgan talablar. Boshqaruv organlari tomonidan validatsion hujjatlarga qo'yilgan talablar. Dori substansiyasi va undan olingan tayyor dori preparatini validatsion hujjatlari.

17-Mavzu: Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi jaranida xavflarni boshqarish. Xavflarni tahlil usullari. Xalqaro talablar bo'yicha dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida xavflarni aniqlash va ularga spetsifikatsiyalar ishlab chiqishi. Belgilangan xavflarga tavsiya qilingan analitik usullar validatsiyasi. Xavflarni doimiy ravishda nazorat ostida tutish, sifatli va xavfsiz maxsulotni ishlab chiqarishda validatsiyaga bo'g'liqligi. Xavflarni nazorat qilish turlari, blok sxemalar xamda ularni dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi jarayonida qo'llash.

3.2 Modulning amaliy (seminar, laborotoriya) mashg'ulotlari mavzulari, tashkil etish bo'yicha umumiy ko'rsatma va tavsiyalar.

3.2.1 Modulning amaliy (seminar, laborotoriya) mashg'ulotlari mavzulari ro'yxati.

9-semestr

1-Mavzu. Validatsiya moduliga kirish, terminologiya, validatsiyalovchi mutaxassis vazifalari.

2-Mavzu. Validatsiyaning hujjatlar to'plami. Standart operatsion jarayonlartuzish

3-Mavzu. Validatsion plan

4-Mavzu. Validatsion protokol. Validatsiya o'tkazilishi haqida hisobot.

5-Mavzu. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda qaytariluvchanlik aniqlash (refraktometr, FEK, SF).

6-Mavzu. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi Validatsion parametrlar, spektral usullarda chiziqlilikni xususiylikni aniqlash.

7-Mavzu. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda xususiylikni aniqlash (QX, YuQX).

8-Mavzu.Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda aniqlilikni aniqlash (GX, YuSSX).

9-Mavzu.Prospektiv jarayon validatsiyasi

10-semestr

10-Mavzu.Retrospektiv validatsiya.

11-Mavzu.Farmatsevtik ingredientlar validatsiyasi.

12-Mavzu.Suv va havo ta'minlash sistemalari validatsiyasi.

13-Mavzu.Farmatsevtik uskunalar va jihozlar kvalifikatsiyasi.

14-Mavzu. Tozalash jarayonlarini validatsiyasi va verifikatsiyasi.

15-Mavzu.Kompyuter tizimini validatsiyasi: ishlab chiqarish jarayonini boshqaruvchi tizimlar.

16-Mavzu.Qadoqlash jarayoni va qadoq validatsiyasi.

17-Mavzu.Sifatni boshqarish jadvallaridan foydalangan ishlab chiqarishning validatsion ma'lumotlarini tahlil qilish

18-Mavzu.Validatsiya jarayoniga ta'sir qiladigan jarayonlar va inshootlarda o'zgarishlar yuz berganda qayta validatsiya va attestatsiyadan o'tkazish zarurati va hajmini aniqlash.

19-Mavzu.Xavflarni boshqarish va xavflarni tahlil usullari.

3.2.2 Amaliy (seminar, laborotoriya) mashg'ulotlarni tashkil etish bo'yicha umumiy ko'rsatma va tavsiyalar:

-Seminar mashg'ulotlar multimedia qurilmalari bilan jihozlangan auditoriyada bir akademik guruhga bir o'qituvchi tomonidan o'tkaziladi.

-Seminar mashg'ulotlarni o'tkazishda qo'yidagi didaktik tamoyillarga amal qilinadi:

-Seminar mashg'ulotlarni maqsadini aniq belgilab olish;

-O'qituvchining innovatsion pedagogik faoliyati bo'yicha bilimlarni chuqurlashtirish imkoniyatlariga talabalarda qiziqish uyg'otish;

-Talabada natijani mustaqil ravishda qo'lga kiritish imkoniyatini ta'minlash;

-Talabani nazariy-metodik jihatdan tayyorlash va h.k.

3.2.3. Modulni o'qitish davomida egallanadigan amaliy ko'nikmalar va kompetensiyalar

Modul davomida egallanadigan amaliy ko'nikmalar ro'yhati:

O'quv amaliyoti o'tish davrida talabalar quyidagi amaliy ko'nikmalarni o'zlashtirishi ko'zda tutilgan.

9-semestr

1. Validatsiyaning hujjatlar to'plami. Standart operatsion jarayonlar tuzish;

2. Validatsion plan tuzish;

3. Validatsion protokol tuzishni bilish. Validatsiya o'tkazilishi haqida hisobot qilish;

4. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda qaytariluvchanlik aniqlash;

5. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi Validatsion parametrlar, spektral usullarda chiziqlilikni xususiylikni aniqlash;

6. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda xususiylikni aniqlash;
7. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda aniqlilikni aniqlash (GX, YuSSX);
8. Prospektiv jarayon validatsiyasini amalga oshirish;

10-semestr

9. Retrospektiv validatsiyani amalga oshirish;
10. Farmatsevtik ingredientlar validatsiyasi;
11. Suv va havo ta'minlash sistemalari validatsiyasi;
12. Farmatsevtik uskunalari va jihozlar kvalifikatsiyasi;
13. Tozalash jarayonlarini validatsiyasi va verifikatsiyasini o'tkazish;
14. Kompyuter tizimini validatsiyasi: ishlab chiqarish jarayonini boshqaruvchi tizimlar;
15. Qadoqlash jarayoni va qadoq validatsiyasini qila olish;
16. Sifatni boshqarish jadvalaridan foydalangan ishlab chiqarishning validatsion ma'lumotlarini tahlil qilish;
17. Validatsiya jarayoniga ta'sir qiladigan jarayonlar va inshootlarda o'zgarishlar yuz berganda qayta validatsiya va attestatsiyadan o'tkazish zarurati va hajmini aniqlash;
18. Xavflarni boshqarish va xavflarni tahlil usullari

Modul davomida egallanadigan kompetensiyalar (nomi, kodi) ro'yhati:

- UK 1¹. Abstrakt fikr yuritish, xodisalarni tahlil va sintez qilish qobiliyatiga ega bo'lish;
- UK 2. Dunyoqarashni shakllantirish uchun falsafiy bilimlarning asoslaridan foydalanish qobiliyati;
- UK 3. Nostandart vaziyatlarda harakat qilish qobiliyati, qabul qilingan qarorlar uchun ijtimoiy va axloqiy javobgarlikni olishga tayyorlik;
- UK 4. O'z-o'zini rivojlantirishga, anglashga, o'qishga, ijodiy salohiyatdan foydalanishga tayyorlik;
- UKK 1¹⁵. Zamonaviy kompyuter vositalari, tarmoq texnologiyalari, ma'lumotlar bazalari va bilimlardan foydalangan holda ilmiy va professional ma'lumotlarni qidirishning amaliy qobiliyatiga ega;
- UKK 3. Farmatsevtik hujjatlarni yuritishga tayyorgalik;
- UKK 4. Faoliyatning turli sohalarida farmatsevtik bilimlarning asoslaridan foydalanish qobiliyati;
- UKK 6. Faoliyatini aks ettirish asosida o'zini takomillashtirish va o'zini rivojlantirish qobiliyati, yangi vaziyatlarga moslashish, to'plangan tajribani haddan tashqari baholay olish, uning imkoniyatlarini tahlil qilish, yangi g'oyalarni (ijodkorlik) shakllantirishga moyilik.
- PK 1. Farmatsevtik mahsulotlar, biologik faol qo'shimchalar, tibbiyot buyumlarini validatsiyalash (kvalifikatsiyalash)ni amalga oshirish
- PK 2. Farmatsevtika mahsulotlarini validatsiyalash(kvalifikatsiyalash) dan o'tgan ob'ektlar va jarayonlar monitoringini tashkil etish
- PK 3. Farmatsevtika mahsulotlarini validatsiyalash(kvalifikatsiyalash)ni tashkil etish va rejalashtirish
- PK 4. Farmatsevtika mahsulotlarini validatsiyalash(kvalifikatsiyalash) berish uchun quyi (quyi) bo'linma (bo'lim) xodimlarining ishini tashkil etish

¹UK- umumiy kompetentsiya

²UKK – umumiy kasbiy kompetentsiya

²PK – professional kompetentsiya

**Modul davomida o`quv(klinik) amaliyotni tashkil etish bo`yicha umumiy ko`rsatma va tavsiyalar:** Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi modulidan o`quv(klinik) amaliyot rejalashtirilgan

4. Mustaqil ta`lim va mustaqil ishlar, tashkil etish bo`yicha ko`rsatma va tavsiyalar

4.1. Tavsiya etilayotgan mustaqil ishlarning mavzular ro`yhati:

9-semestr:

1. Biotexnologik preparatlar validatsiyasi
2. Transdermal preparatlar validatsiyasi.
3. Liyofilizatsiya jarayoni validatsiyasi
4. Aerazollar validatsiyasi
5. Aseptik bo`lmagan jarayonlarni validatsiyasi
6. Dori vositalarini sifatini nazorat qiluvchi laboratoriyalar inspeksiya
7. Con-validatsiya (qo`shimcha validatsiya)
8. Validatsiyalovchi mutaxassis.
9. Validatsiyaning hujjatlar to`plamini tuzishning nazariy asoslari.
10. Dori vositalarini sifatini nazorat qiluvchi laboratoriyalar inspeksiya.
11. Validatsiya o`tkazilishi haqida hisobot....
12. Kimyoviy sintez yo`li bilan olingan substansiya preparati validatsiyasi

10-semestr:

13. O`simliklardan olingan maxsulot validatsiyasi.
14. Oqsil va yog`lar validatsiyasi hisoboti.
15. Dori vositalarini validatsiyasida AQSH tajribalari.
16. Dori vositalarini validatsiyasida Yaponiya tajribalari.
17. Dori vositalarini validatsiyasida Koreya tajribalari.
18. Dori vositalarini validatsiyasida Rossiya tajribalari.
19. O`zbekiston Respublikasida validatsiyalash bo`yicha olib borilgan ishlar.
20. Farmatsevtika sohasida validatsiya
21. O`zbekiston Respublikasida dori vositalarini validatsiyalash sohasida qilingan ilmiy ishlar
22. Jahonda dori vositalarini validatsiyalash sohasida qilingan ilmiy ishlar
23. MDX davlatlarida validatsiyalash bo`yicha ekspertlar.
24. Termodesorbsion sirt spektroskopiyasi usuli validatsiyasi

4.2. Tavsiya etilayotgan mustaqil ishlarning shakllari:

talaba mustaqil ishini tayyorlashda muayyan modulning xususiyatlarini hisobga olgan holda quyidagi shakllardan foydalanish tavsiya etiladi:

- darslik va o`quv qo`llanmalar bo`yicha ma`ruzalar qismini o`zlashtirish;
- maxsus adabiyotlar bo`yicha modul darbo`limlari yoki mavzulari ustida ishlash;
- yangi texnikalarni, biologik tekshiruv asboblari, jarayonlar va texnologiyalarni o`rganish;
- talabaning o`quv-ilmiy-tadqiqotishlarini bajarish bilan bog`liq bo`lgan modullar bo`limlari va mavzularni chuquro`rganish;
- faol va muammoli o`qitish uslubidan foydalaniladigan o`quv mashg`ulotlari;
- masofaviy (distant) ta`lim.
- berilgan mavzu bo`yicha axborot (referat) tayyorlash;
- modulning bo`limlari yoki mavzulari ustida maxsus yoki ilmiy adabiyotlar (monografiyalar, maqolalar) bo`yicha ishlash va ma`ruzalar qilish;
- vaziyatli muammolarga yo`naltirilgan vaziyatli masalalar echish;

- keys (real vaziyatli masalalar asosida case-study) echish.
- grafik organayzerlarni ishlab chiqish va to'ldirish;
- maqola va tezis yozish;
- krossvordlar tuzish va yechish;
- prezentatsiya va videoroliklar tayyorlash hamda mustakil ish jarayonida keng qo'llash.

4.3. *Mustaqil ta'lim va mustaqil ishlarni tashkil etish bo'yicha umumiy ko'rsatma va tavsiyalar:*

Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli bo'yicha mustaqil ish auditoriya va auditoriyadan tashqari o'tkaziladi.

Talaba mustaqil ishini tashkil etishda qo'yidagi shakllardan foydalaniladi:

- auditoriya mashg'ulotlaridan tashqari trenajer, mulyaj va simulyasion zallarida/markazlarida tasdiqlangan amaliy ko'nikmalarni pedagog nazoratida son va sifat jihatdan bajarish va amaliy ko'nikmalarni o'zlashtirish daftarlarida aks ettirish;
- ayrim nazariy mavzularni o'quv adabiyotlari yordamida mustaqil o'zlashtirish;
- berilgan mavzu bo'yicha axborot (referat) tayyorlash;
- modulning (modulning) bo'limlari yoki mavzulari ustida maxsus yoki ilmiy adabiyotlar (monografiyalar, maqolalar) bo'yicha ishlash va ma'ruzalar qilish;
- vaziyatli va farmatsevtik muammolarga yo'naltirilgan vaziyatli masalalar echish;
- CASE (real farmatsevtik vaziyatlar va farmatsevtik vaziyatli masalalar asosida case-study) echish;
- modellar yasash, krossvordlar tuzish, organayzerlar tuzish va h.k.
- Talabani mustaqil ishi o'rganilayotgan mavzu yuzasidan kengaytirilgan ma'lumotlarni yig'ish, buning uchun axborot texnologiyalarining imkoniyatlaridan keng foydalanish, olingan ma'lumotlarni mustaqil ravishda ishlab chiqish va aniq dori vositasining sifatini nazorat qilishda qo'llay olishdan iborat bo'lib, uning turlari va shakllari turli ko'rinishda bo'lishi mumkin. Mustaqil ishga mo'ljallangan mavzular va topshiriqlar talabani mustaqil ishini tashkil etish bo'yicha kafedrada ishlab chiqilgan va muntazam yangilanib boradigan uslubiy qo'llanmalarda keng yoritilgan.
- Mustaqil ta'lim natijalari reyting tizimi asosida baholanadi. Uyga vazifalarni bajarish, qo'shimcha darslik va adabiyotlardan yangi bilimlarni mustaqil o'rganish, kerakli ma'lumotlarni izlash va ularni topish yo'llarini aniqlash, internet tarmoqlaridan foydalanib ma'lumotlar to'plash va ilmiy izlanishlar olib borish, ilmiy to'garak doirasida yoki mustaqil ravishda ilmiy manbaalardan foydalanib ilmiy maqola va ma'ruzalar tayyorlash kabilar talabalarning darsda olgan bilimlarini chuqurlashtiradi, ularning mustaqil fikrlash va ijodiy qobiliyatini rivojlantiradi.

Kurs ishi (loyihasi) bo'yicha ko'rsatma va tavsiyalar(mavjud bo'lgan holda yoritiladi):

Kurs ishi modul mavzulariga taalluqli masalalar yuzasidan talabalarga yakka tartibda tegishli topshiriq shaklida beriladi. Kurs ishining xajmi, rasmiylashtirish shakli, baholash mezonlari ishchi modul dasturida belgilanadi. Kurs ishini bajarish talabalarda modulga oid bilim, ko'nikma va malakalarni shakllantirishga xizmat qiladi.

Kurs ishi uchun tavsiya etiladigan mavzular:

1. Perspektiv validatsiya.
2. Spektrofotometrik usulvalidatsiyasi.
3. Validatsiyaning hujjatlar to'plamini tuzishning nazariy asoslari (standart operatsion jarayonlar, protokol va x.).

4. Analitik usullar yaroqliligini aniqlash.
5. Farmatsevtik maxsulot ishlab chiqarishda xona, jixoz va asbob uskunalar attestatsiyasi /kvalifikatsiyasi.
6. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi jaraenida xavflarni boshqarish. Xavflarni taxlil usullari.
7. Yuqori samarali suyuqlik xromotografiya usulining validatsiyasi.
8. Analitik asboblarning kvalifikatsiyasi.
9. Dori preparatini ishlab chiqarish jarayonini validatsiyalash.
10. Farmatsevtik ishlab chiqarish jarayonining validatsiyasi.
11. Farmakopeyaviy usullar validatsiyasi.
12. Spektromotografiya usulining validatsiyasi.
13. Muvofiqlik mezonlari va analitik variabelligi.
14. Dori vositalarining sifatini nazorat qilish tizimida validatsiya.
15. Validatsiya turlari
16. Miqdoriy tahlil usullar validatsiyasi.
17. Dori vositalarining sifatini nazorat qilishda standart namunalarining ishlatilishi va attestatsiyasi.
18. Gaz xromotografiya usulining validatsiyasi.
19. Analitik tizimning yaroqliligini tekshirish. Revalidatsiya.
20. Retrospektiv validatsiya.
21. Atom absorbsion spektrometria usuli validatsiyasi
22. Validatsiyalovchi ekspert malaka va ko'nikmalari.
23. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyalshda hujjatlarga tayanish mezonlari.
24. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi jahon tajribasi.
25. Validatsiya jarayonini tartibga soluvchi talablar.
26. Miqdoriy tavsiflangan ekstraktlar validatsiyasi.
27. Kimyoviy sintez yo'li bilan olingan substansiya preparati validatsiyasi.
28. Standartlangan ekstraktdan tayyorlangan dori preparat validatsiyasi.
29. Miqdoriy tavsiflangan ekstraktdan tayyorlangan dori preparati validatsiyasi.
30. Kimyoviy sintez yo'li bilan olingan substansiyalar validatsiyasi.
31. Oraliq pretsizionlik
32. Dorivor o'simlik xomashyosidan olinadigan substansiya validatsiyasi.
33. Kimyoviy sintez yo'li bilan olingan substansiya validatsiyasi.
34. Kvalifikatsiya hamda validatsiyaning turlari va bosqichlar
35. Validatsiyada sifatini ta'minlash
36. Farmatsevtik korxonalarida validatsiya ishlarini hujjatlashtirishning umumiy tamoyillar
37. Korxonaning texnik quvvati va jarayonlar.

Ishlab chiqarish amaliyotini tashkil etish bo'yicha ko'rsatma va tavsiyalar: Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi modulidan ishlab chiqarish amaliyoti rejalashtirilgan. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli Ishlab chiqarish amaliyotini modul dasturi asosida tashkil etiladi.

Modul bo'yicha talabalar bilimni nazorat qilish turlari va baholash mezonlari

Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli bo'yicha nazorat turlari va baholash mezonlari haqidagi ma'lumot modul bo'yicha birinchi mashg'ulotda talabalarga e'lon qilinadi.

Talabalarining modul bo'yicha o'zlashtirish darajasining Davlat ta'lim standartlariga muvofiqligini ta'minlash uchun quyidagi nazorat turlari o'tkaziladi:

- joriy nazorat (JN);
- oraliq nazorat (ON);
- yakuniy nazorat (YaN)

Modulga ajratilgan 7,5 kreditni talaba 9 va 10 semestrda joriy nazoratda yig'adi.

Modulga ajratilgan kreditlar nazorat turlari bo'yicha quyidagicha taqsimlanadi:

JORIY NAZORAT (JN)

JN talabani modul mavzulari bo'yicha bilim, amaliy ko'nikma va kompetensiyalarni egallash darajasini aniqlash va baholab bo'rish ko'zda tutiladi. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasimoduli bo'yicha joriy nazorat og'zaki, o'rgatuvchi nazorat testlari, masalar yechish, o'rgatuvchi nazorat testlari, vaziyatli masalalar shaklida o'tkaziladi.

Baholashda talabani bilim darajasi, laboratoriya mashg'uloti materiallarini o'zlashtirishi, nazariy material muhokamasida va ta'limning interaktiv usullarida ishtirokining faollik darajasi hisobga olinadi. Har bir mashg'ulotda barcha talabalar baholanishi shart. Maksimal ball 100 ball, o'tish bali 55 ball.

Joriy nazorat uchun 7.5 kredit quyidagicha taqsimlanadi:

9 semestr – 4 kredit

10 semestr – 3,5 kredit

Ya'ni:

JNda saralash (o'tish) ballidan kam ball to'plagan va uzrli sabablarga ko'ra nazoratda qatnasha olmagan talabaga qayta topshirish uchun, navbatdagi shu nazorat turigacha, songgi JN uchun yakuniy nazoratgacha bo'lgan muddat beriladi.

JN da talaba ajratilgan kreditni toliq to'plashi shart, shundagina u yakuniy nazoratga (YaN) kiritiladi.

Kasalligi sababli darslarga qatnashmagan hamda belgilangan muddatlarda JNni topshira olmagan talabalarga fakultet dekani farmoyishi asosida, o'qishi boshlaganidan so'ng ikki hafta muddatda topshirishga ruxsat beriladi.

Semestr yakunida modul bo'yicha JN da saralash balidan kam ball to'plagan talaba akademik qarzdor hisoblanadi.

Akademik arzdor talabalarga semester tugaganidan keyin qayta o'zlashtirish uchun biroz muddat beriladi. Shu muddat davomida modulni o'zlashtira olmagan talaba fakultet dekani tavsiyasiga ko'ra belgilangan tartibda rektorning buyrug'i bilan talabalar safidan chetlashtiriladi.

ORALIQ NAZORAT (ON)

Oraliq nazoratga 0 kredit ajratiladi:

9- va 10-semestrlarda 1 marotabadan oraliq nazorat o'tkaziladi. ONGa 0 kredit ajratilgan.

JNdan to'liq kredit olmagan talaba ONGa kiritilmaydi.

ONda talabani modul mavzulari bo'yicha bilim, amaliy ko'nikma va kompetensiyalarni egallash darajasini aniqlash va baholab bo'rish ko'zda tutiladi. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli bo'yicha ON og'zaki, test yoki yozma ish kabi shakllarda o'tkazilishi mumkin.

Maksimal ball 100, o'tish bali 55 ball.

Oraliq nazoratda saralash (o'tish) ballidan kam ball to'plagan va uzrli sabablarga ko'ra nazoratlarda qatnasha olmagan talabaga qayta topshirish uchun, navbatdagi shu nazorat turigacha, so'nggi oraliq nazorat uchun yakuniy nazoratgacha bo'lgan muddat beriladi.

Kasalligi sababli darslarga qatnashmagan hamda belgilangan muddatlarda oraliq nazoratni topshira olmagan talabalarga fakultet dekani farmoyishi asosida, o'qishni boshlaganidan so'ng ikki hafta muddatda topshirishga ruxsat beriladi.

Semestr yakunida modul bo'yicha oraliq nazoratda saralash balidan kam ball to'plagan talaba akademik qarzdor hisoblanadi.

Modul bo'yicha talaba reytingi quyidagicha aniqlanadi:

Modul bo'yicha talaba reytingi quyidagicha aniqlanadi:

Ball	ECTS	ECTS ning ta'rifi	Baho	Ta'rifi
	baho			

86-100	A	"a'lo" – a'lo natija, minimal hatoliklar bilan	modul dasturining barcha bo'limlari bo'yicha tizimli, to'la va chuqur bilimga ega bo'lishi, zarur dalillar bilan asoslay olishi; terminologiyadan (shu jumladan, ilmiy, xorijiy tilda ham) aniq, o'z o'rnida foydalanishi, savollarga javobni mantiqan to'g'ri, stilistik savodli ravishda ifodalashi; muammoli savollarni aniqlashi, o'z qarashlarini ilmiy-amaliy tilda asoslab bera olishi; modulning tayanch tushunchalarini bilishi va uni qisqa vaqt ichida ilmiy va amaliy masalalarni echishda samarali qo'llay olishi; nostandart vaziyatlarda muammolarni mustaqil va ijodiy hal qila olish qobiliyatini ko'rsata olishi; amaliy ko'nikmalarni mustaqil ravishda to'liq bajara olishi (sifati va belgilangan soni jihatdan) va kompetentsiyalarni to'liq egallashi; amaliy masalalarni qisqa, asoslangan va ratsional ravishda hal etishi; modul dasturida tavsiya etilgan asosiy va qo'shimcha adabiyotlarni to'liq va chuqur o'zlashtirishi; modul bo'yicha nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglash, ularga tanqidiy baho berish va boshqa modullar ilmiy yutuqlarini qo'llay olishi; mashg'ulotlarda butun semestr mobaynida ijodiy va mustaqil qatnashishi, guruhli muhokamalarda faol bo'lishi, vazifalarni bajarishda yuqori madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim;	5	a'lo
81-85	B	"juda yaxshi" – o'rtadan yuqori natija, ayrim hatoliklar bilan	modul dasturining barcha bo'limlari bo'yicha tizimli, to'la va chuqur bilimga ega bo'lishi, zarur dalillar bilan asoslay olishi; terminologiyadan (shu jumladan, ilmiy, xorijiy tilda ham) aniq, o'z o'rnida foydalanishi, savollarga javobni mantiqan to'g'ri, stilistik savodli ravishda ifodalashi; o'z fikrini isbotlashda yoki boshqa nazariy materialni bayon qilishda yuzaga kelgan noaniqliklarni mustaqil bartaraf eta olishi; modulning tayanch tushunchalarini bilishi, qisqa vaqt ichida ilmiy va kasbiy vazifalarni qo'yish hamda hal qilishda undan unumli foydalanishi; standart vaziyatlarda muammolarni o'quv	4	yaxshi

			dasturi doirasida mustaqil hal qila olishi; amaliy ko'nikmalarni mustaqil ravishda to'liq bajara olishi (sifati va belgilangan soni jihatdan) va kompetentsiyalarni to'liq egallashi; laboratoriya mashg'ulotlarda normativ-huquqiy hujjatlarni yaxshi bilishini namoyish qilishi, ushbu bilimlarni yangi vaziyatlarda to'g'ri (lekin doim ham ratsional emas) qo'llay olishi, bajarilgan ish natijalarini etarli darajada rasmiylashtira olmaganligi; modul dasturida tavsiya qilingan asosiy adabiyotlarni o'zlashtirishi; o'rganilayotgan modul bo'yicha nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglay olishi va ularga tanqidiy baho berishi; mashg'ulotlarda butun semestr mobaynida ijodiy va mustaqil qatnashishi, guruhli muhokamalarda faol bo'lishi, vazifalarni bajarishda juda yaxshi madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim;		
71-80	C	"yaxshi" o'rtacha natija, sezilarli hatoliklar bilan	modul dasturining barcha bo'limlari bo'yicha tizimli, to'la va chuqur bilimga ega bo'lishi, zarur dalillar bilan asoslay olishi, ammo bir oz kamchiliklar bilan; terminologiyadan (shu jumladan, ilmiy, xorijiy tilda ham) aniq, o'z o'rnida foydalanishi, savollarga javobni mantiqan to'g'ri, stilistik savodli ravishda ifodalashi; o'z fikrini isbotlashda yoki boshqa nazariy materialni bayon qilishda yuzaga kelgan noaniqliklarni mustaqil bartaraf eta olishi; modulning tayanch tushunchalarini bilishi, qisqa vaqt ichida ilmiy va kasbiy vazifalarni qo'yish hamda hal qilishda undan unumli foydalanishi; standart vaziyatlarda muammolarni o'quv dasturi doirasida mustaqil hal qila olishi; amaliy ko'nikmalarni mustaqil ravishda bajara olishi (sifati va belgilangan soni jihatdan) va kompetentsiyalarni egallashi, ammo bir oz kamchiliklar bilan; amaliy mashg'ulotlarda normativ-huquqiy hujjatlarni yaxshi bilishini namoyish qilishi, ushbu bilimlarni yangi vaziyatlarda to'g'ri (lekin doim ham ratsional emas) qo'llay olishi, bajarilgan ish natijalarini etarli darajada rasmiylashtira olmaganligi; modul dasturida tavsiya qilingan asosiy adabiyotlarni o'zlashtirishi; o'rganilayotgan modul bo'yicha		

			nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglay olishi va ularga tanqidiy baho berishi; mashg'ulotlarda butun semestr mobaynida ijodiy va mustaqil qatnashishi, guruhli muhokamalarda faol bo'lishi, vazifalarni bajarishda yaxshi darajaga ega bo'lishi lozim;		
60-70	D	"qoniqarli" – sust natija, qo'pol kamchiliklar bilan	davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida etarli bilim hajmiga ega bo'lishi; terminologiyani ishlatishi, savollarga javoblarni to'g'ri bayon qilishi, lekin bunda ayrim xatolarga yo'l qo'yishi; javob berishga yoki ayrim maxsus ko'nikmalarni namoyish qilishda qiynalganda, modul bo'yicha asosiy tushunchaga ega ekanligini namoyish etishi; amaliy ko'nikmalarni (sifati va belgilangan soni jihatdan) mustaqil ammo hatoliklar bilan to'liq bajara olishi; kompetentsiyalarni mustaqil, ammo hatoliklar bilan egallashi; modulining umumiy tushunchalari bo'yicha qisman bilimga ega bo'lishi va uni standart (namunaviy) vaziyatlarni hal etishda qo'llay olishi; pedagog xodim yordami bilan standart vaziyatlarni hal eta olishi; o'qilayotgan modul bo'yicha asosiy nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglashi, ularga baho bera olishi; mashg'ulotlarda pedagog xodim rahbarligida qatnashishi, vazifalarni bajarishda etarli madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim;	3	qoniqarli
55-59	E	"o'rta" – minimal natijaga teng	davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida qoniqarli bilim hajmiga ega bo'lishi; terminologiyani ishlatishi, savollarga javoblarni to'g'ri bayon qilishi, lekin bunda ayrim qo'pol hatolarga yo'l qo'yishi; javob berishga yoki ayrim maxsus ko'nikmalarni namoyish qilishda qiynalganda va hatolarga yo'l qo'yganda, modul bo'yicha asosiy tushunchaga ega ekanligini namoyish etishi; amaliy ko'nikmalarni (sifati va belgilangan soni jihatdan) mustaqil emas va hatoliklar bilan to'liq bajara olishi; kompetentsiyalarni mustaqil emas va		

			hatoliklar bilan egallashi; modulining umumiy tushunchalari bo'yicha qisman bilimga ega bo'lishi va uni standart (namunaviy) vaziyatlarni hal etishda qo'llay olishi; pedagog xodim yordami bilan standart vaziyatlarni hal eta olishi; o'qilayotgan modul bo'yicha asosiy nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglashi, ularga baho bera olishi; mashg'ulotlarda pedagog xodim rahbarligida qatnashishi, vazifalarni bajarishda etarli madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim;		
31-54	FX	"qoniqarsiz" – minimaldaraj adagibilimlar niolishuchun qo'shimcha mustaqilo'zla shtirishizarur	davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida faqat ayrim fragmentar bilimlarga ega bo'lsa; ilmiy terminlarni ishlata olmasa yoki javob berishda jiddiy mantiqiy xatolarga yo'l qo'ysa; mashg'ulotlarda passiv qatnashib, vazifalar bajarish madaniyatining past darajasiga ega bo'lsa; amaliy ko'nikmalarga va kompetentsiyalarga ega bo'lmasa, o'z xatolarini hatto pedagog xodim tavsiyalari yordamida ham to'g'rilay olmasa.	2	qoniqarsi z
0-30	F	"mutloqqoniq arsiz" – to'liq qayta o'zlashtirishi lozim	davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida faqat ayrim fragmentar bilimlarga ega bo'lsa; terminlarni ishlata olmasa yoki javob berishda jiddiy va qo'pol mantiqiy hatolarga yo'l qo'ysa yoki umuman javob bermasa; mashg'ulotlarda passiv qatnashib, vazifalar bajarish madaniyatining past darajasiga ega bo'lsa yoki umuman bajarmasa; amaliy ko'nikmalarga va kompetentsiyalarga ega bo'lmasa, o'z hatolarini hatto pedagog xodim tavsiyalari yordamida ham to'g'rilay olmasa.		

YAKUNIY NAZORAT (YaN)

YaN modul yakunida test va og'zaki shaklida o'tkaziladi. Bunda talabalarning kompetensiyalari va nazariy bilimlari tekshiriladi. Maksimal ball 100, o'tish bali 55 ball.

YaNda saralash balini (55) yig'olmagan talaba YaNdan o'tmagan va modulni o'zlashtirmagan deb hisoblanadi (JNda to'liq kreditni yig'gan bo'lsa ham).

Ta'lim muassasasi rektorining buyrug'i bilan ichki nazorat va monitoring bo'limi rahbarligida tuzilgan komissiya ishtirokida yakuniy nazoratni o'tkazish jarayoni davriy ravishda o'rganib boriladi va uni o'tkazish tartiblari buzilgan hollarda, yakuniy nazorat natijalari bekor qilinadi va

yakuniy nazorat qayta o'tkaziladi.

Kasalligi sababli yakuniy nazoratni topshira olmagan talabalarga fakultet dekani farmoyishi asosida, o'qishni boshlaganidan so'ng ikki hafta muddatda topshirishga ruxsat beriladi.

Semestr yakunida yakuniy nazoratda saralash balidan kam ball to'plagan talaba akademik qarzidor hisoblanadi.

Talaba nazorat natijalaridan norozi bo'lsa, modul bo'yicha nazorat turi natijalari e'lon qilingan vaqtdan boshlab bir kun mobaynida fakultet dekaniga ariza bilan murojaat etishi mumkin. Bunday holda fakultet dekanining taqdimnomasiga ko'ra rektor buyrug'i bilan 3 (uch) a'zodan kam bo'lmagan tarkibda apellyasiya komissiyasi tashkil etiladi.

Apellyasiya komissiyasi talabalarining arizalarini ko'rib chiqib, shu kunning o'zida xulosasini bildiradi.

Baholashning o'rnatilgan talablar asosida belgilangan muddatlarda o'tkazilishi hamda rasmiylashtirilishi fakultet dekani, kafedra mudiri, o'quv bo'limi hamda ichki nazorat va monitoring bo'limi tomonidan nazorat qilinadi.

5.Asosiy va qo'shimcha o'quv adabiyotlar hamda axborot manbaalari

5.1. Asosiy adabiyotlar:

1. Q.A.Ubaydullaev, V.N.Abdullabekova va b. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi, Toshkent. 2017 y.
- 2.Yunusxo'jaevA.N., UbaydullaevQ.A. va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari. Darslik –Toshkent. 2010 y.

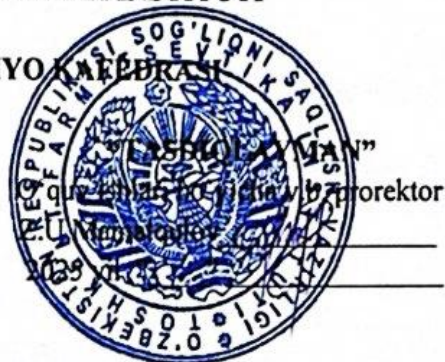
5.2. Qo'shimcha adabiyotlar:

1. Yoaxim Ermer, Djon X., Mak B., Miller "Validatsiya metodik v ifarmatsevticheskoy analize" Angliya, 2013 y.
2. Robert A. Nash, Alfred H. Wachter Pharmaceutical Process Validation: An International Third Edition, USA, 2003 y.
3. Под редакцией: Н.В. Юргеля Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств - Москва, 2007 г.
4. Производство лекарственных средств валидация процессов производства нестерильных лекарственных средств Концерн «Белбиофарм»Минск 2012. 33
5. Курс. Валидация производства твердых лекарственных форм. Москва 24-25 марта 2005 г.
6. Ж.И. Аладышева, В.В.Береговых, А.П.Мешковский, Л.М.Левин Издание ММА им И.М.Сеченова Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве. Москва, 2005 г.
7. Jalilov F.S., Pulatova L.T. Spetroskopik tahlil usullarini antidepressant dori vositalari va spayslar tahlilida qo'llash, monografiya. Toshkent.2020 y.
8. Государственная фармакопея Республики Узбекистан. Ташкент. 2020 г.

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMASTEVTIK KIMYO FAKULTETI



**DORI VOSITALARINI ISHLAB CHIQARISH VALIDATSIYASI
MODULI BO'YICHA SILLABUS**

Bilim sohasi: 900000—Sog'liqni saqlash va ijtimoiy ta'minot

Ta'lim sohasi: 910000 – Sog'liqni saqlash

Ta'lim yo'nalishi: 60910700 - Farmatsiya (Farmatsevtik tahlil)

Toshkent – 2025

MODUL/FAN SILLABUSI

Farmatsiya fakulteti

Modul/Fan nomi:	Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi
Modul/Fan turi:	Majburiy
Modul/Fan kodi:	3,05
Yil:	5
Semestr:	9-10
Ta'lim shakli:	Kunduzgi
Mashg'ulotlar shakli va semestrga ajratilgan soatlar:	270
Ma'ruza	34
Amaliy mashg'ulotlar	-
Laboratoriya mashg'ulotlari	102
Seminar	-
Mustaqil ta'lim	134
Kredit miqdori:	7.5
Baholash shakli:	Imtihon
Fan tili:	O'zbek/rus

Modul maqsadi (MM)	
MM1	Modulni o'qitishning asosiy maqsadlari: talabalarda zamonaviy qonunchilik talab qiladigan zamonaviy farmatsevtika tashkilotining sifat menejmenti tizimini qurish va boshqarish bo'yicha bilim va ko'nikmalarini shakllantirish. O'zbekiston Respublikasi farmatsevtika sohasi uchun xalqaro standartlarni joriy etish maqsadida davlat ta'lim standartlarida bakalavrga qo'yilgan talablarga muvofiq mehnat bozori talablariga javob beruvchi, shu sohada bilim, ko'nikma va malakalarga ega bo'lgan

	raqobatbardosh mutaxassislar tayyorlashdan iborat. Talabalar o'rtasida dori moddalar aylanmasi sohasidagi qonunchilik va huquqiy hujjatlar tizimi va aniq tushunchasini hamda farmatsevtika tashkilotida tartibga solish jarayoni to'g'risida universal va ixtisoslashtirilgan bilimlarni shakllantirish. Modulni o'zlashtirishda ma'ruzalar, amaliy va laboratoriya mashg'ulotlari hamda o'qitishning zamonaviy interaktiv usul va vositalaridan imkon boricha foydalaniladi.
--	--

Modulni o'zlashtirish uchun zarur boshlang'ich bilimlar	
1.	Analitik kimyo (AKB212114)
2.	Farmatsevtik kimyo (FKMKB310120)

Ta'lim natijalari (TN)	
	<i>Bilimlar jihatidan:</i>
TN1	Validatsiyalash bo'yicha asosiy tushunchalar va atamalar; "Kvalifikatsiya" tushunchasi. Kvalifikatsiya turlari;
TN2	Dizayn kvalifikatsiyasi (DQ). Montaj kvalifikatsiyasi (IQ); IQ bo'yicha bajarilish lozim bo'lgan ishlar. Funktsiyalar kvalifikatsiyasi (OQ);
TN3	Ekspluatatsiya kvalifikatsiyasi (RQ) va uning o'ziga xos tomonlari; validatsiya ob'ektlari va bosqichlari. Verifikatsiya to'g'risida tushuncha;
TN4	ishlab chiqarish jarayonining validatsiyasi: qayta, retrospektiv va qisman validatsiyalash; validatsiyalash jarayonini tashkil etish haqida <i>bilimga ega bo'lishi</i> ;
	<i>Ko'nikmalar jihatidan:</i>
TN5	farmatsevtik tahlilda qo'llaniladigan kimyoviy usullarni validatsiyalash; farmatsevtik mahsulotlarning chinligi, miqdori va yot aralashmalarni aniqlashda qo'llaniladigan zamonaviy usullarni validatsiyalash;
TN6	dori moddasi tarkibidagi qoldiq erituvchilarni aniqlash usullari; standart namunalarning sifatini nazorat qilish usullarini validatsiyalash talablariva shartlari;
TN7	validatsion reja, bayonnoma va hisobotning asosiy bo'limlarini tuzish varasmiylashtirish;
TN8	farmatsevtik sanoat korxonalaridagi asbob-uskunalarini validatsiyalash; tozalash jarayonini verifikatsiyalash;
TN9	fizikaviy va kimyoviy usullarni validatsiyalash; model namunalar bo'yicha

	tozalash usulini ishlab chiqish, hamda usulni validatsiyalash va rasmiylashtirishni bilishi va ulardan foydalana olishi;
TN10	kvalifikatsiya jadvalining namunalari (Gant jadvali)ni rasmiylashtirish;ishlab chiqarishda validatsiyalash o'lchamlari (parametrlari); <i>bilishi va ulardan foydalana olishi</i> ;
TN11	biologik ob'yaktlarni dastlabki tahlil qilish usullarini bilish;
TN12	validatsiya tamoyillarini zamonaviy talablar asosida amalga oshira olish (Quality by Design, Design Spasy);validatsion tekshiruvlar uchun statistik ishlab chiqilgan natijalarning ishonchliligini ta'minlash;
TN13	jarayonlarni revalidatsiyalash uchun kerak bo'lgan hollarda qaror qabul qilish;validatsiya hujjatlarini saqlanishini ta'minlash
TN14	dori vositalarining sifatini ta'minlashning xalqaro va O'zbekiston Respublikasi standartlari bo'yicha (laboratoriya, klinik, ishlab chiqarish va farmatsevtika amaliyoti GLP, GCP, GMP, GDP va b.).
TN15	Klinik tadqiqotlar. Yaxshi klinik amaliyot (GCP)ni qo'llay oladi.

Modul mazmuni	
Mashg'ulotlar shakli: ma'ruza (M)	
M1	Modulga kirish. Ishlab chiqarish validatsiyasida boshqaruv asoslari (regulyator asoslar).
M2	Validatsiyaning hujjatlar to'plamini tuzishning nazariy asoslari
M3	Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida texnik jarayonlar
M4	Farmatsevtik tahlilda qo'llaniladigan analitik usullarni validatsiyalashi
M5	Farmatsevtik tahlilda qo'llaniladigan analitik usullarni validatsiyalashi
M6	Perspektiv validatsiya (itibbolli validatsiya).
M7	Retrospektiv Validatsiya
M8	Farmatsevtik maxsulot ishlab chiqarishda xona, jixoz va asbob uskunalar attestatsiyasi/kvalifikatsiyasi
M9	Loyiha hujjatlari kvalifikatsiyasi (DQ). Ishkish kvalifiatsiyasi (OQ). O'rnatish (montaj) kvalifikatsiyasi (IQ).
M10	Qattiq dori shakillarni ishlab chiqarish validatsiyasi
M11	Yumshoq dori shakillarni ishlab chiqarish validatsiyasi

M12	Suyuq dori shakillarni ishlab chiqarish validatsiyasi
M13	Zamonaviy dori shakillarni ishlab chiqarish validatsiyasi
M14	Sterilizatsiya jarayoni validatsiyasi
M15	Qadoqlash va tozalash jarayonlarining validatsiyasi
M16	Dori vositalarini qayd qilishda validatsion hujjatlar
M17	Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi jaranida xavflarni boshqarish. Xavflarni tahlil usullari.

Mashg`ulotlar shakli: laboratoriya mashg`uloti (L)	
L1	Validatsiya moduliga kirish, terminalogiya, validatsiyalovchi mutaxassis vazifalari.
L2	Validatsiya moduliga kirish, terminalogiya, validatsiyalovchi mutaxassis vazifalari.
L3	Validatsiyaning hujjatlar to'plami. Standart operatsion jarayonlar tuzish
L4	Validatsiyaning hujjatlar to'plami. Standart operatsion jarayonlar tuzish
L5	Validatsion plan
L6	Validatsion plan
L7	Validatsion protokol. Validatsiya o'tkazilishi haqida hisobot.
L8	Validatsion protokol. Validatsiya o'tkazilishi haqida hisobot.
L9	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda qaytariluvchanlik aniqlash (refraktometr, FEK., SF).
L10	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda qaytariluvchanlik aniqlash (refraktometr, FEK., SF).
L11	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda chiziqlilikni xususiylikni aniqlash
L12	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda chiziqlilikni xususiylikni aniqlash
L13	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda xususiylikni aniqlash (QX, YuQX).

L14	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda xususiylikni aniqlash (QX, YuQX).
L15	Analitik usullar vajarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda aniqlilikni aniqlash (GX, YuSSX).
L16	Analitik usullar vajarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda aniqlilikni aniqlash (GX, YuSSX).
L17	Prospektiv jarayon validatsiyasi
L18	Prospektiv jarayon validatsiyasi
L19	Retrospektiv validatsiya
L20	Retrospektiv validatsiya
L21	Farmatsevtik ingredientlar validatsiyasi
L22	Farmatsevtik ingredientlar validatsiyasi
L23	Suv va havo ta'minlash sistemalari validatsiyasi
L24	Suv va havo ta'minlash sistemalari validatsiyasi
L25	Farmatsevtik uskunalar va jihozlar kvalifikatsiyasi.
L26	Farmatsevtik uskunalar va jihozlar kvalifikatsiyasi.
L27	Tozalash jarayonlarini validatsiyasi va verifikatsiyasi
L28	Tozalash jarayonlarini validatsiyasi va verifikatsiyasi
L29	Kompyuter tizimini validatsiyasi: ishlab chiqarish jarayonini boshqaruvchi tizimlar.
L30	Kompyuter tizimini validatsiyasi: ishlab chiqarish jarayonini boshqaruvchi tizimlar.
L31	Qadoqlash jarayoni va qadoq validatsiyasi..
L32	Sifatni boshqarish jadvallaridan foydalangan ishlab chiqarishning validatsion ma'lumotlarini tahlil qilish
L33	Validatsiya jarayoniga ta'sir qiladigan jarayonlar va inshootlarda o'zgarishlar yuz berganda qayta validatsiya va attestatsiyadan o'tkazish zarurati va hajmini aniqlash.

L34	Xavflarni boshqarish va xavflarni tahlil usullari.
------------	--

Mustaqil ta'lim (MT)	
1	Biotexnologik preparatlar valitasiyasi
2	Transdermal preparatlar validatsiyasi.
3	Liyofilizatsiya jarayoni validatsiyasi
4	Aerazollar validatsiyasi
5	Aseptik bo'lmagan jarayonlarni validatsiyasi
6	Dori vositalarini sifatini nazorat qiluvchi laboratoriyalar inspeksiyasi
7	Con-validatsiya (qo'shimcha validatsiya)
8	Validatsiyalovchi mutaxasis.
9	Validatsiyaning hujjatlar to'plamini tuzishning nazariy asoslari
10	Dori vositalarini sifatini nazorat qiluvchi laboratoriyalar inspeksiyasi.
11	Validatsiya o'tkazilishi haqida hisobot.
12	Kimyoviy sintez yo'li bilan olingan substantsiya preparati validatsiyasi
13	O'simliklardan olinga maxsulot validatsiyasi.
14	Oqsil va yog'lar validatsiyasi hisoboti.
15	Dori vositalarini validatsiyasida AQSH tajribalari
16	Dori vositalarini validatsiyasida Yaponia tajribalari.
17	Dori vositalarini validatsiyasida Koreya tajribalari.
18	Dori vositalarini validatsiyasida Rossiya tajribalari
19	O'zbekiston Respublikasida validatsiyalash bo'yicha olib borilgan ishlar
20	Farmatsevtika sohasida validatsiya
21	O'zbekiston Respublikasida dori vositalarini validatsiyalash soxasida qilingan ilmiy ishlar

22	Jahonda dori vositalarini validatsiyalash soxasida qilingan ilmiy ishlar
23	MDX davlatlarida validatsiyalash bo'yicha ekspertlar.
24	Termodesorbsion sirt spektroskopiyasi usuli validatsiyasi
Asosiy adabiyotlar	
1	Q.A.Ubaydullaev, V.N.Abdullabekova va b. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi, Toshkent. 2017 y.
2	G.U. Tillayeva, A.P. Meshkovskiy, F.S. Jalilov, N.A. Yunusxodjayeva, U.M. Tillayeva Валидация производства лекарственных средств., Toshkent. 2024
3	Yunusxo'jaev A.N., Ubaydullaev Q.A. va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari. Darslik –Toshkent. 2010 y.
Qo'shimcha adabiyotlar	
1	Yoaxim Ermer, Djon X., Mak B., Miller "Validatsiya metodik v ifarmatsevticheskom analize" Angliya, 2013 y.
2	Robert A. Nash, Alfred H. Wacher Pharmaceutical Process Validation: An International Third Edition, USA, 2003 y.
3	Под редакцией: Н.В. Юргеля Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств - Москва, 2007 г.
4	Производство лекарственных средств валидация процессов производства нестерильных лекарственных средств Концерн «Белбиофарм» Минск 2012. 33
5	Курс. Валидация производства твердых лекарственных форм. Москва 24-25 марта 2005 г.
6	Ж.И. Аладышева, В.В.Береговых, А.П.Мешковский, Л.М.Левин Издание ММА им И.М.Сеченова Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве. Москва, 2005 г.
7	Jalilov F.S., Pulatova L.T. Spetrokopik tahlil usullarini antidepressant dori vositalari va spayslar tahlilida qo'llash, monografiya. Toshkent.2020 y.

Talabanning modul bo'yicha o'zlashtirish ko'rsatkichini nazorat qilishda quyidagi mezonlar tavsiya etiladi:

a) 5 baho olish uchun talabannig bilim darajasi quyidagilarga javob berishi lozim:

- ✓ modul dasturining barcha bo'limlari bo'yicha tizimli, to'la va chuqur bilimga ega bo'lishi, zarur dalillar bilan asoslay olishi;
- ✓ terminologiyadan (shu jumladan, ilmiy, xorijiy tilda ham) aniq, o'z o'rnida foydalanishi, savollarga mantiqan to'g'ri, stilistik savodli ravishda ifodalashi;
- ✓ muammoli savollarni aniqlashi, o'z qarashlarini ilmiy-amaliy tilda asoslab bera olishi;
- ✓ modulning tayanch tushunchalarini bilishi va uni qisqa vaqt ichida ilmiy va amaliy masalalarni yechishda samarali qo'llay olishi;
- ✓ nostandart vaziyatlarda muammolar-ni mustaqil va ijodiy hal qila olish, qobiliyatini ko'rsata olishi;
- ✓ amaliy ko'nikmalarni mustaqil ravishda to'liq bajara olishi (sifati va belgilangan soni jihatidan) va kompetensiyalarni to'liq egallashi;
- ✓ amaliy masalalarni qisqa, asoslangan va ratsional ravishda hal etishi;
- ✓ modul dasturida tavsiya etilgan asosiy va qoshimcha adabiyotlarni to'liq va chuqur ozlashtirishi;
- ✓ modul bo'yicha nazariyalar, konsepsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglash, ularga tanqidiy baho berish va boshqa modullar ilmiy yutiqlarini qo'llay olishi;
- ✓ nazariy va amaliy mashg'ulotlarda butun semester mobaynida ijodiy va mustaqil qatnashishi, guruhli muhokamalarda faol bo'lishi, vazifalarni bajarishda yuqori madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim.

b) 4 baho olish uchun talabaning bilim darajasi quyidagilarga javob berishi lozim:

- ✓ modul dasturining barcha bo'limlari bo'yicha tizimli, to'la va chuqur bilimga ega bo'lishi, zarur dalillar bilan asoslay olishi;
- ✓ terminologiyadan (shu jumladan, ilmiy, xorijiy tilda ham) aniq, o'z o'rnida foydalanishi, savollarga mantiqan to'g'ri, stilistik savodli ravishda ifodalashi;
- ✓ o'z fikrini isbotlashda yoki boshqa nazariy materialni qilishda yuzaga kelganno aniqliklarni mustaqil bartaf eta olishi;
- ✓ modulning tayanch tushunchalarini bilishi, qisqa vaqt ichida ilmiy va kasbiy vazifalarni qo'yish hamda hal qilishda undan unumli foydalanishi;
- ✓ standart vaziyatlarda muammolarni o'quv dasturi doirasida mustaqil hal qila olishi;

- ✓ amaliy ko'nikmalarni mustaqil ravishda to'liq bajara olishi (sifati va belgilangan soni jihatidan) va kompetensiyalarni to'liq egallashi;
- ✓ amaliy mashg'ulotlarda normativ-huquqiy hujjatlarni yaxshi bilishini namoyish qilishi, ushbu bilimlarni yangi vaziyatlarda to'g'ri (lekin doim ham ratsional emas) qo'llay olishi, bajarilgan ish natijalarini etarli darajada rasmiylashtira olmaganligi;
- ✓ modul dasturida tavsiya qilingan asosiy adabiyotlarni o'zlashtirishi;
- ✓ o'rganilayotgan modul bo'yicha nazariyalar, konsepsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglay olishi va ularga tanqidiy baho berishi;
- ✓ nazariy va amaliy mashg'ulotlarda butun semestr mobaynida ijodiy va mustaqil qatnashishi, guruhli muhokamalarda faol bo'lishi, vazifalarni bajarishda juda yaxshi madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim.

v) 3 baho olish uchui talabaning bilim darajasi quyidagilarga javob berishi lozim:

- ✓ davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida yetarli bilimga hajmiga ega bo'lishi;
- ✓ terminologiyani ishlatishi, savollar-ga javoblarni to'g'ri bayon qilishi, lekin ayrim xatolarga yo'l qo'yishi;
- ✓ javob berishga yoki ayrim maxsus ko'nikmalarni namoyish qilishda qiynalganda, modul bo'yicha asosiy tushunchaga ega ekanligini namoyish etishi;
- ✓ Amaliy ko'nikmalarni (sifati va belgilangan soni jihatidan) mustaqil, ammo xatoliklar bilan to'liq bajara olishi;
- ✓ kompetensiyalarni mustaqil, ammo xatoliklar bilan egallashi;
- ✓ modulning umumiy tushunchalari bo'yicha qisman bilimga ega bo'lishi va uni standart (namunaviy) vaziyatlarni hal etishda qo'llay olishi;
- ✓ pedagog xodim yordami bilan standart vaziyatlarni hal eta olishi;
- ✓ o'qilayotgan modul bo'yicha asosiy nazariyalar, konsepsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglashi, ularga baho bera olishi;
- ✓ nazariy va amaliy mashg'ulotlarda pedagog xodim yordamida qatnashishi, vazifalarni bajarishda yetarli madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim.

g) quyidagi hollarda talabaning bilim darajasi qoniqarsiz 2 baho bilan baholanishi mumkin:

- ✓ davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida faqat ayrim fragmentar bilimlarga ega bo'lsa;
- ✓ ilmiy terminlarni ishlata olmasa yoki javob berishda jiddiy mantiqiy xatolarga yo'l qoysa;

- ✓ nazariy va amaliy mashg'ulotlarda passiv qatnashib, vazifalar bajariash madaniyatining past darajasiga ega bo'lsa;
- ✓ amaliy ko'nikma va kompetensiyalarga ega bo'lmasa, o'z xatolarini xatto pedagog xodim tavsiyalari yordamida ham to'g'rilay olmasa.

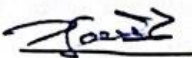
Email:	toshtemirovac@gmail.com
Tashkilot:	Toshkent farmatsevtika instituti, Farmatsevtik kimyo kafedrası
Taqrizchilar:	Zulfiqorieva D.A. -Toksikologik kimyo kafedrası mudiri professori, DSc
	X.O.Tursunov- "Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi markazi" Davlat muassasasi Dori vositalari sifatini nazorat qilish va standartlashtirish laboratoriyasi mudiri, farm.f.b.f.d. PhD

Ushbu sillabus Toshkent farmatsevtika instituti Kengashining 20__ yil "___"
dagi ___-sonli bayonnoma bilan tasdiqlangan "Dori vositalarini ishlab
chiqarish validatsiyasi" modul dasturi asosida tayorlangan.

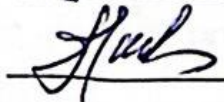
Mazkur Sillabus Toshkent farmatsevtika instituti Kengashining 2025 yil ___
dagi ___sonli yig'ilish bayoni bilan tasdiqlangan.

Mazkur Sillabus Farmatsevtik kimyo kafedrasining 2025 yil ___
dagi ___sonli yig'ilish bayoni bilan ma'qullangan.

O'quv-uslubiy boshqarma
boshlig'i

 J.A.Xayitboyev

Farmatsiya fakulteti dekani:

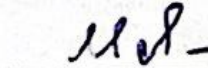
 V.R Xaydarov

Farmatsevtik kimyo
kafedrası mudiri

 X.Q Olimov

Tuzuvchilar

 X.Q Olimov

 G.M Ismoilova

 Ch.T Toshtemirova

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI
FARMASTEVTIK KIMYO KAFEDRASI**



**DORI VOSITALARINI ISHLAB CHIQUARISH VALIDATSIYASI
MODULINING ISHCHI O'QUV DASTURI**

Ta'lim sohasi: 910000 - Sog'liqni saqlash

Ta'lim yo'nalishi: 60910700 - Farmatsevtik tahlil

Umumiy o'quv soati – 143 soat

Shu jumladan:

Maruza – 18 soat

Laboratoriya mashg'uloti- 54 soat

Mustaqil talim soati - 71 soat

Umumiy o'quv soati – 127 soat

Shu jumladan:

Maruza – 16 soat

Laboratoriya mashg'uloti- 48 soat

Mustaqil talim soati - 63 soat

TOSHKENT –2025

Modulning ishchi o'quv dasturi Toshkent farmatsevtika instituti Kengashida 2021 yil "_____" _____-sonli bayoni bilan tasdiqlangan, Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi modul dasturi asosida tayyorlangan.

Tuzuvchilar:

Olimov X.Q -Farmatsevtik kimyo kafedrası mudiri, k.f.n., dotsent.

Ismoilova G.M -Farmatsevtik kimyo kafedrası dotsenti., k.f.n.,

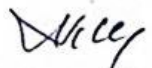
Toshtemirova Ch.T -Farmatsevtik kimyo kafedrası katta o'qituvchisi, PhD.

Taqrizchilar:

Zulfiqorieva D.A. Toksikologik kimyo kafedrası professori, DSc.

Tursunov X.O. "Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi markazi" Davlat muassasasi Dori vositalari sifatini nazorat qilish va standartlashtirish laboratoriyasi mudiri, farm.f.b.f.d. PhD

Modulning ishchi o'quv dasturi Toshkent farmatsevtika instituti kengashida muhokama qilingan va tasdiqlangan (2025 yil "30" 06 dagi 11-sonli bayonnoma).

Farmatsevtik kimyo kafedrası mudiri:  Olimov X.Q

Farmatsiya fakulteti dekani:  Xaydarov V.R

O'quv- uslubiy boshqarma boshlig'i  Xayitboyev J.A.

1. O'quv moduli o'qitilishi bo'yicha uslubiy ko'rsatmalar

Oliy ta'lim muassasalarida ta'lim sifatini oshirish va ularning mamalakatda amalga oshirilayotgan keng qamrovli islohatlarda faol ishtirokini ta'minlash chora-tadbirlari to'g'risida"gi, PQ-4310 "Tibbiyot va farmatsevtika ta'limi va ilm-moduli tizimini yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida"gi qarorlarini ijrosini ta'minlash maqsadida, yuqori darajada ma'naviy va ahloqiy sifatlarga ega bo'lgan malakali kadrlarni tayyorlash ilmiy asoslangan, xalq manfaatlariga javob beruvchi dasturni ishlab chiqishni taqozo etmoqda.

Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli o'quv rejaning umum maxsus modular blokiga taaluqli bo'lib, 5 kursda o'qitiladi. Yuqori malakali farmatsevt texnolog-mutaxassislarni tayyorlashda yetakchi fanlardan biri bo'lib hisoblanadi.

Modulni yuqori malakali farmasevt tahlilchi mutaxassislarni tayyorlashda yetakchi fanlardan biri bo'lib, bunga sabab dori vositalarining sifatiga qo'yilayotgan talabning ortib borishidir. Ya'ni sifat olingan oxirgi maxsulotda emas balki uning xom ashyodan boshlab to bemorga etib borgunigacha bo'lgan barcha bosqichlarni o'z ichiga oladi. Fanni o'rganish davomida – sifatni boshqarish vositalari, usullari, GMP, GLP, GCP, ISO, ICH standartlari va PIC/S ko'rsatmalariga e'tibor qaratiladi.

2. Modulni o'qitish davomida rejalashtirilgan natijalar

2.1.O'quv modulning maqsadi: Modulni o'qitishning asosiy maqsadlari: talabalarda zamonaviy qonunchilik talab qiladigan zamonaviy farmatsevtika tashkilotining sifat menejmenti tizimini qurish va boshqarish bo'yicha bilim va ko'nikmalarini shakllantirish. O'zbekiston Respublikasi farmatsevtika sohasi uchun xalqaro standartlarni joriy etish maqsadida davlat ta'lim standartlarida bakalavrga qo'yilgan talablarga muvofiq mehnat bozori talablariga javob beruvchi, shu sohada bilim, ko'nikma va malakalarga ega bo'lgan raqobatbardosh mutaxassislar tayyorlashdan iborat. Talabalar o'rtasida dori moddalar aylanmasi sohasidagi qonunchilik va huquqiy hujjatlar tizimi va aniq tushunchasini hamda farmatsevtika tashkilotida tartibga solish jarayoni to'g'risida universal va ixtisoslashtirilgan bilimlarni shakllantirish.

Modulni o'zlashtirishda ma'ruzalar, amaliy va laboratoriya mashg'ulotlari hamda o'qitishning zamonaviy interaktiv usul va vositalaridan imkon boricha foydalaniladi.

2.2. O'quv modulning vazifalari: Maqsadga erishish uchun quyidagi vazifalarni bajarish ko'zda tutiladi:

Talabalarda huquqiy madaniyat va ongni rivojlantirish; normativ-huquqiy hujjatlarni tartibga solishni o'rganish, tahlil qilish va prognoz qilish bo'yicha asosiy ko'nikmalarni rivojlantirish; talabalarda dori moddalarni sifatini boshqarishning axloqiy tamoyillarini ishlab chiqish; talabalarining dori moddalar aylanishi sohasidagi tartibga solish munosabatlari va ko'nikmalarini rivojlantirish;

talabalarning munosabati va sifatni ta'minlash madaniyatini rivojlantirish; tizim jarayonlarini rivojlantirish usullarini qo'llashda asosiy ko'nikmalarni rivojlantirish; sifatni boshqarish, ularning tavsiflari; talabalarni sifatni ta'minlash tizimining asosiy tushunchalari va metodologiyasi. Sifatni ta'minlash (QA) Umumiy sifat menejmenti (TQM). Sifat nazorati. Sifatni boshqarish (QC). Dori vositalarining sifati. Dori vositalarining hayot aylanishi. Dori vositalarini farmatsevtika bozoriga kiritish. Farmatsevtika kompaniyasida sifatni boshqarish. Farmatsevtika kompaniyalari uchun sifatli xizmat. Farmatsevtika rivojlanishi (ICH Q 8). Dori barqarorligi. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish (CTD). GXP qoidalarining asosiy printsiplariga muvofiq ravishda jarayonni tashkil qilishni amalga oshirish. Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti (GMP). Dori-darmonlarni yaxshi saqlash amaliyoti (GSP), Yaxshi distribyuterlik amaliyoti (GDP), Yaxshi farmakonazorat amaliyoti (GVP), Yaxshi farmakopeya amaliyoti, Yaxshi dorixona amaliyoti (GPP) tamoyillari qo'llash bo'yicha olgan bilimlarini amaliy faoliyatda qo'llashga tayyorlash.

2.3. Modul bo'yicha talabalarning bilim, ko'nikma va malakalariga qo'yiladigan talablar:

9 semestr yakunida

Talaba:

- validatsiyalash bo'yicha asosiy tushunchalar va atamalar;
- "Kvalifikatsiya" tushunchasi. Kvalifikatsiya turlari;
- dizayn kvalifikatsiyasi (DQ). Montaj kvalifikatsiyasi (IQ);
- IQ bo'yicha bajarilish lozim bo'lgan ishlar. Funktsiyalar kvalifikatsiyasi (OQ);
- ekspluatatsiya kvalifikatsiyasi (RQ) va uning o'ziga xos tomonlari;
- validatsiya ob'ektlari va bosqichlari. Verifikatsiya to'g'risida tushuncha;
- ishlab chiqarish jarayonining validatsiyasi: qayta, retrospektiv va qisman validatsiyalash;
- validatsiyalash jarayonini tashkil etish haqida ***tasavvurga ega bo'lishi***;
- farmatsevtik tahlilda qo'llaniladigan kimyoviy usullarni validatsiyalash;
- farmatsevtik mahsulotlarning chinligi, miqdori va yot aralashmalarni aniqlashda qo'llaniladigan zamonaviy usullarni validatsiyalash;
- dori moddasi tarkibidagi qoldiq erituvchilarni aniqlash usullari;
- standart namunalarning sifatini nazorat qilish usullarini validatsiyalash talablariva shartlari;
- validatsion reja, bayonnoma va hisobotning asosiy bo'limlarini tuzish varasmiylashtirish;
- farmatsevtik sanoat korxonalaridagi asbob-uskunalarini validatsiyalash;
- tozalash jarayonini verifikatsiyalash;
- fizikaviy va kimyoviy usullarni validatsiyalash;

- model namunalar bo'yicha tozalash usulini ishlab chiqish, hamda usulni validatsiyalash va rasmiylashtirishni bilishi va ulardan foydalana olishi;
- kvalifikatsiya jadvalining namunalari (Gant jadvali)ni rasmiylashtirish;
- ishlab chiqarishda validatsiyalash o'lchamlari (parametrlari);
- validatsiya tamoyillarini zamonaviy talablar asosida amalga oshira olish (Quality by Design, Design Spasy);
- validatsion tekshiruvlar uchun statistik ishlab chiqilgan natijalarning ishonchliligini ta'minlash;
- jarayonlarni revalidatsiyalash uchun kerak bo'lgan hollarda qaror qabul qilish;
- validatsiya hujjatlarini saqlanishini ta'minlash **bo'yicha malakalariga ega bo'lishi lozim.**

10 semestr yakunida

Talaba:

- dori vositalarining sifatini ta'minlashning xalqaro va O'zbekiston Respublikasi standartlari bo'yicha (laboratoriya, klinik, ishlab chiqarish va farmatsevtika amaliyoti GLP, GCP, GMP, GDP va b.).
- xalqaro ro'yxatga olish hujjatlari tarkibi to'g'risida;
- dori vositalari sifatini ta'minlash sohasidagi ilmiy tekshirishlarning asosiy yo'nalishlari;
- dori vositalarini ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish jarayonlari;
- qadoqlov vositalari va xom ashyolarning sifatini baholash;
- yordamchi, oraliq mahsulotlarni va texnologik jarayonlarni nazorat qilishdagi analitik usullar;
- Dori vositalarining aylanishini tartibga soluvchi me'yoriy asos va farmatsevtikadayaxshi amaliyot tamoyillari **tasavvuriga ega bo'lishi;**
- Sinov laboratoriyalarida sifatni ta'minlaydi.
- Klinik tadqiqotlar. Yaxshi klinik amaliyot (GCP)ni qo'llay oladi..
- Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish. Halqaro tajriba
- Mahalliy va chet eldan kirib kelayotgan dori vositalarini ro'yxatdan tartibini biladi. Farmatsevtika sohasida litsenziyalashni biladi.
- Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti (GMP)ni qo'llay oladi.
- Farmatsevtika korxonalarining nazorat tahlil laboratoriyalarida sifatni boshqarish tizimini biladi.
- Substansiyalar sifatini baholay oladi.
- Tabiiy xom-ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlay qo'llay oladi.
- Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini tashkil qilish va o'tkazish tartibinibiladi.

- Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini nazoratini ta'minlay oladi.
- Jihozlar tozaligi va uni aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullarni biladi.
- Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar va qadoqlov vositalari sifatini ta'minlay oladi.
- Yaxshi distrubutyuterlik amaliyoti (GDP) umumiy qoidalari va talablarini biladi.
- Farmatsevtika amaliyotida dori vositalarini yaxshi saqlash GSP qonun-qoidalarini qo'llay oladi.
- Yaxshi regulyator (to'g'ri tartibga solish) amaliyoti GRP ni qo'llay oladi.. Yaxshi farmakopeya amaliyotini biladi.
- Yaxshi farmakonazorat amaliyoti (GVP)ni qo'llay oladi.
- GXP - yaxshi amaliyotini dori vositalari sifatini ta'minlay oladi.
- Dori-darmon vositalarini ro'yxatdan o'tkazish uchun hujjatlarning ekspertizasini o'tkaza olishni ***bilish va ulardan foydalana olish***;
- farmatsevtika sanoatining nazorat va tahlil laboratoriyalarini boshqarish, ta'minlash va sifatini boshqarish;
- sifat nazorati va kafolati, standartlashtirish, sertifikatlash, ro'yxatdan o'tkazish, saqlash, farmatsevtika mahsulotlari va tibbiy buyumlar, etkazib berish va sotish to'g'risidagi ma'lumotlar;
- Biologik faol qo'shimchalar, farmatsevtik mahsulotlar, tibbiyot buyumlarini ishlab chiqarish korxonalarida dori vositalarini sifatini ta'minlash va boshqarish;
- Farmatsevtik savdo korxonalari va omborxonalarida dori vositalarini xalqaro standartlar(ISO), shuningdek yaxshi farmatsevtika amaliyoti standartlari asosida qabul qilish, saqlash, qadoqlash va tarqatishni ta'minlash ***malakaga ega bo'lishi kerak.***
- Farmatsevtik va tibbiy mahsulotlar ekspertizasi;
- Zarur amaliyotlar (GXP) talablariga muvofiqlik yuzasidan inspeksiyalar o'tkazish;
- Biologik faol qo'shimchalar, farmatsevtik mahsulotlar, tibbiyot buyumlarini farmakologik nazoratini tashkil qilish.
- olingan bilim, ko'nikma va ko'nikmalarni kasbiy faoliyatda qo'llash ***kompetensiyalariga ega bo'lishi kerak.***

Modul davomida egallanadigan kompetensiyalar (nomi, kodi) ro'yhati:

- UK I 1. Abstrakt fikr yuritish, xodisalarni tahlil va sintez qilish qobiliyatiga ega bo'lish;
- UKK I 1. Zamonaviy kompyuter vositalari, tarmoq texnologiyalari, ma'lumotlar bazalari va bilimlardan foydalangan holda ilmiy va professional ma'lumotlarni qidirishning amaliy qobiliyatiga ega;

- PK 1.Farmatsevtik mahsulotlar, biologik faol qo'shimchalar, tibbiyot buyumlarini validatsiyalash (kvalifikatsiyalash)ni amalga oshirish
- PK 2.Farmatsevtika mahsulotlarini validatsiyalash(kvalifikatsiyalash) dan o'tgan ob'ektlar va jarayonlar monitoringini tashkil etish
- PK 3.Farmatsevtika mahsulotlarini validatsiyalash(kvalifikatsiyalash)ni tashkil etish va rejalashtirish
- PK 4.Farmatsevtika mahsulotlarini validatsiyalash(kvalifikatsiyalash) berish uchun quyi (quyi) bo'linma (bo'lim) xodimlarining ishini tashkil etish.

3. Modul tuzilmasi

3.1. Modul yuklamasi va o'quv ishlar turlari

Semestr	Umumiy yuklam a hajmi	Ma'ruza (soat)	Amaliy (seminar va x.k.) mashg'ulot (soat)	Laboratoriya mashg'uloti (soat)	Mustaqil ta'lim (soat)	Nazorat turi va shakli	Kredit (hajmi)
9	143	18		54	71	Test	4
10	127	16		48	63	Test	3,5
Jami:	270	34		102	134	Test	7,5

3.2. Ma'ruza mashg'ulotlari

№	Ma'ruzalar mavzulari	Soatlar hajmi	Egallanishi shart bo'lgan kompetensiyalar kodi
9 - semestr (18 soat)			
1.	Modulga kirish. Ishlab chiqarish validatsiyasida boshqaruv asoslari (regulyator asoslar)	2	UKK 1; KK-3
2.	Validatsiyaning hujjatlar to'plamini tuzishning nazariy asoslari.	2	UKK 1; KK-1
3.	Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasida texnik jarayonlar	2	KK-7; KK-9
4.	Farmatsevtik tahlilda qo'llaniladigan analitik usullarni validatsiyalashi.	2	KK-7; KK-11

5.	Farmatsevtik tahlilda qo'llaniladigan analitik usullarni validatsiyalashi.	2	KK-2; KK-3
6.	Perspektiv validatsiya (itiqbolli validatsiya)	2	KK-10; KK-11
7.	Retrospektiv Validatsiya.	2	KK-6; KK-10
8.	Farmatsevtik maxsulot ishlab chiqarishda xona, jixoz va asbob uskunalar attestatsiyasi/kvalifikatsiyasi.	2	KK-3; KK-12;
9.	Loyiha hujjatlari kvalifikatsiyasi (DQ). Ishlash kvalifikatsiyasi (OQ). O'rnatish (montaj) kvalifikatsiyasi (IQ).	2	KK-5; KK-9
Jami:		18 soat	

10 - semestr (16 soat)			
1.	Qattiq dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi	2	UKK-3; KK-2
2.	Yumshoq dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi.	2	KK-5; KK-7
3.	Suyuq dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi	2	KK-5; KK-7
4.	Zamonaviy dori shakllarni ishlab chiqarish validatsiyasi	2	KK-5; KK-7
5.	Sterilizatsiya jarayoni validatsiyasi	2	KK-10; KK-11
6.	Qadoqlash va tozalash jarayonlarining validatsiyasi	2	KK-10; KK-11
7.	Dori vositalarini qayd qilishda validatsion hujjatlar	2	KK-10; KK-11
8.	Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi jaranida xavflarni boshqarish. Xavflarni tahlil usullari	2	KK-6; KK-8 KK-9; KK-11; KK-12
Jami:		16 soat	
Umumiy:		34 soat	

Ma'ruza mashg'ulotlarini tashkil etish (shakli, turi, jihozlanishi va h.k.) multimedia qurilmalari bilan jihozlangan auditoriyalarda akademik guruhlar oqimi uchun o'tiladi.

3.3. Amaliy (seminar, laboratoriya) mashg'ulotlarini tashkil etish

№	Amaliy (seminar, laboratoriya) mashg'ulotlar mavzulari	Amaliy mashg'ulot soatlari hajmi	Egallanishi shart bo'lgan amaliy ko'nikmalar	Egallanishi shart bo'lgan kompetensiyalar (kodi)	O'quv- uslubiy ta'minoti
9-semestr					
1-2	Validatsiya moduliga kirish, terminalogia, validatsiyalovchi mutaxassis vazifalari	6	Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli haqida tushunchaga ega bo'ladi. Sifat sohasidagi asosiy tushunchalar va ta'riflarni tushunadi	UKK 1; KK-3	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
3-4	Validatsiyaning hujjatlar to'plami. Standart operatsion jarayonlar tuzish	6	Validatsiyaning hujjatlar to'plami. Standart operatsion jarayonlar tuzish bo'yicha tamoyillar va tizimlar haqida ma'lumotga ega bo'ladi	UKK 1; KK-1	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
5-6	Validatsion plan	6	Validatsion plan xalqaro standartlarni	KK-2; KK-5	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua,

			qo'llaydi		tarqatma materiallar
7-8	Validatsion protokol. Validatsiya o'tkazilishi haqida hisobot	6	Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi konsepsiyasi, uning asosiy yo'nalishlari va bosqichlarini biladi	KK-7; KK-9	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
9-10	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda qaytariluvchanlik aniqlash (refraktometr, FEK, SF)	6	Yangi dorilarni ishlab chiqish va tadqiq qiladi	KK-1; KK-5;	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
11-12	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda chiziqlilikni xususiylikni aniqlash.	6	Klinik oldi tekshiruvlar. Yaxshi laboratoriya amaliyoti (GLP)ni biladi	KK-2; KK-5	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
13-14	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda xususiylikni aniqlash (QX, YuQX).	6	Sinov laboratoriyalari da sifatni ta'minlaydi	KK-2; KK-5	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
15-16	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda aniqlilikni aniqlash (GX, YuSSX).	6	Klinik tadqiqotlar. Yaxshi klinik amaliyot (GCP)ni qo'llay oladi	KK-2; KK-5	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
17-18	Prospektiv jarayon validatsiyasi	6	Mahalliy va chet eldan kirib	KK-2; KK-5	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-

			kelayotgan dori vositalarini ro'yxatdan tartibini biladi		uslubiy majmua, tarqatma materiallar
	Jami:	54			
10-semestr					
1-2	Retrospektiv validatsiya.	6	Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini o'tkazish tartibini biladi	KK 6, KK-11	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar, laboratoriya jihozlari
3-4	Farmatsevtik ingredientlar validatsiyasi	6	Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini nazorat qilishni biladi	KK 6, KK-11	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar, laboratoriya jihozlari
5-6	Suv va havo ta'minlash sistemalari validatsiyasi	6	Jihozlar tozaligi va uni aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullarni qo'llay oladi	KK-7; KK-12	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
7-8	Farmatsevtik uskunalalar va jihozlar kvalifikatsiyasi.	6	Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar va qadoqlov	KK-7; KK-12	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar

			vositalari sifatini ta'minlashni biladi		
9-10	Tozalash jarayonlarini validatsiyasi va verifikatsiyasi	6	Yaxshi distribyuterlik amaliyoti (GDP) umumiy qoidalar va talablari haqida biladi	KK-8; KK-11	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
11-12	Kompyuter tizimini validatsiyasi: ishlab chiqarish jarayonini boshqaruvchi tizimlar.	6	Farmatsevtika amaliyotida dori vositalarini yaxshi saqlash GSP qonun- qoidalarini biladi	KK-8; KK-9	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar, laboratoriya jihozlari
13	Qadoqlash jarayoni va qadoq validatsiyasi..	3	Yaxshi regulyator Qadoqlash jarayoni va qadoq validatsiyasi Yaxshi farmakopeya amaliyotini biladi	KK-5; KK-10	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar, laboratoriya jihozlari
14	Sifatni boshqarish jadvallaridan foydalangan ishlab chiqarishning validatsion ma'lumotlarini tahlil qilish	3	Sifatni boshqarish jadvallaridan foydalangan ishlab chiqarishning validatsion ma'lumotlarini tahlil qilish haqida	KK-5; KK-12	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar, laboratoriya jihozlari

			tushunchaga ega bo'ladi		
15	Validatsiya jarayoniga ta'sir qiladigan jarayonlar va inshootlarda o'zgarishlar yuz berganda qayta validatsiya va attestatsiyadan o'tkazish zarurati va hajmini aniqlash.	3	Validatsiya jarayoniga ta'sir qiladigan jarayonlar amaliyotini biladi	KK-7; KK 10	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar
16	Xavflarni boshqarish va xavflarni tahlil usullari.	3	Xavflarni boshqarish va xavflarni tahlil usullari.qo'llashni biladi	KK-4; KK-7; KK-8	O'quv-qo'llanma, o'quv-uslubiy ko'rsatma, o'quv-uslubiy majmua, tarqatma materiallar, laboratoriya jihozlari
	Jami:	48			
	Umumiy:	102			

Amaliy va laboratoriya mashg'ulotlari multimedia qurilmalari va laboratoriya jihozlari bilan jihozlangan auditoriyalarda har bir akademik guruhga alohida o'tiladi.

3.4. Amaliy ko'nikmalar

№	Amaliy ko'nikmalar nomi	Soni	Amaliy ko'nikmalarni bajarish uchun zarur ta'minot (jihozlanishi)
9-10 semestr			
1.	Validatsiyaning hujjatlar to'plami. Standart operatsion jarayonlar tuzish	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-

			texnologiya vositalari, multimediya vositalari
2.	Validatsion plan tuzish	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
3.	Validatsion protokol tuzishni bilish. Validatsiya o'tkazilishi haqida hisobot qilish	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
4.	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, spektral usullarda qaytariluvchanlik aniqlash	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
5.	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi Validatsion parametrlar, spektral usullarda chiziqlilikni xususiylikni aniqlash	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
6.	Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda xususiylikni aniqlash	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
7.	. Analitik usullar va jarayonlar validatsiyasi. Validatsion parametrlar, xromatagrafik usullarda aniqlilikni aniqlash (GX, YuSSX)	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
8.	Prospektiv jarayon validatsiyasini amalga oshirish	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
9.	Retrospektiv validatsiyani amalga oshirish	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
10.	Farmatsevtik ingredientlar validatsiyasi	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari,

			multimediya vositalari
11.	Suv va havo ta'minlash sistemalari validatsiyasi	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
12.	Farmatsevtik uskunalar va jihozlar kvalifikatsiyasi	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
13.	Tozalash jarayonlarini validatsiyasi va verifikatsiyasini o'tkazish	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
14.	Kompyuter tizimini validatsiyasi: ishlab chiqarish jarayonini boshqaruvchi tizimlar	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
15.	Qadoqlash jarayoni va qadoq validatsiyasini qila olish	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
16.	Sifatni boshqarish jadvallaridan foydalangan ishlab chiqarishning validatsion ma'lumotlarini tahlil qilish	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
17.	Validatsiya jarayoniga ta'sir qiladigan jarayonlar va inshootlarda o'zgarishlar yuz berganda qayta validatsiya va attestatsiyadan o'tkazish zarurati va hajmini aniqlash	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari
18.	Xavflarni boshqarish va xavflarni tahlil usullari	1	Doska, kompyuter, televizor, axborot-texnologiya vositalari, multimediya vositalari, laboratoriya jihozlari

**Modul davomida o`quv(klinik) amaliyotni tashkil etish bo`yicha umumiy ko`rsatma va tavsiyalar:** Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi modulidan o`quv(klinik) amaliyot rejalashtirilmagan.

4. Mustaqil ta'lim va mustaqil ishlar

4.1. Mustaqil ta'lim mavzulari

№	Mustaqil ta'lim mavzulari	Soatlar hajmi	Kompetensiyalar
9- semestr			
1	Biotexnologik preparatlar validatsiyasi	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
2	Transdermal preparatlar validatsiyasi.	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
3	Liyofilizatsiya jarayoni validatsiyasi	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
4	Aerazollar validatsiyasi	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
5	Aseptik bo'lmagan jarayonlarni validatsiyasi	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
6	Dori vositalarini sifatini nazorat qiluvchi laboratoriyalar inspeksiya	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
7	Con-validatsiya (qo'shimcha validatsiya)	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
8	Validatsiyalovchi mutaxassis.	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
9	Validatsiyaning hujjatlar to'plamini tuzishning nazariy asoslari	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
10	Dori vositalarini sifatini nazorat qiluvchi laboratoriyalar inspeksiya.	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
11	Validatsiya o`tkazilishi haqida hisobot.	6	Izlanish, o`rganish, rivojlanish
12	Kimyoviy sintez yo'li bilan olingan substansiya preparati validatsiyasi	5	Izlanish, o`rganish, rivojlanish

Jami:		71	
№	Mustaqil ta'lim mavzulari	Soatlar hajmi	Kompetensiyalar
10- semestr			
1	O'simliklardan olinga maxsulot validatsiyasi.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
2	Oqsil va yog'lar validatsiyasi hisoboti.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
3	Dori vositalarini validatsiyasida AQSH tajribalari	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
4	Dori vositalarini validatsiyasida Yaponia tajribalari.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
5	Dori vositalarini validatsiyasida Koreya tajribalari.	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
6	Dori vositalarini validatsiyasida Rossiya tajribalari	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
7	O'zbekiston Respublikasida validatsiyalash bo'yicha olib borilgan ishlar	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
8	Farmatsevtika sohasida validatsiya	6	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
9	O'zbekiston Respublikasida dori vositalarini validatsiyalash sohasida qilingan ilmiy ishlar	5	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
10	Jahonda dori vositalarini validatsiyalash sohasida qilingan ilmiy ishlar	5	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
11	MDX davlatlarida validatsiyalash bo'yicha ekspertlar.	5	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
12	Termodesorbtsion sirt spektroskopiyasi usuli validatsiyasi	5	Izlanish, o'rganish, rivojlanish
Jami:		63	
Umumiy:		134	

Mustaqil ta'lim mavzulari talabalar tomonidan auditoriyadan tashqari o'zlashtiriladi va mavzuga oid joriy baholashda inobatga olinadi.

4.2. Modul bo'yicha mustaqil ta'lim shakllari va ishlar turlari ro'yhat:

Talaba mustaqil ishni tayyorlashda muayyan modulning xususiyatlarini hisobga olgan holda quyidagi shakllardan foydalanish tavsiya etiladi:

- Darslik va o'quv qo'llanmalar bo'yicha ma'ruzalar qismini o'zlashtirish;
- Maxsus adabiyotlar bo'yicha modullar bo'limlari yoki mavzulari ustida ishlash;
- Yangi texnikalarni, tekshiruv asboblari, jarayonlar va texnologiyalarni o'rganish;
- Talabaning o'quv-ilmiy-tadqiqot ishlarini bajarish bilan bog'liq bo'lgan modullar bo'limlari va mavzularni chuqur o'rganish;
- Faol va muammoli o'qitish uslubidan foydalaniladigan o'quv mashg'ulotlari;
- masofaviy (distansion) ta'lim.
- Berilgan mavzu bo'yicha axborot (referat) tayyorlash;
- Modulning bo'limlari yoki mavzulari ustida maxsus yoki ilmiy adabiyotlar (monografiyalar, maqolalar) bo'yicha ishlash va ma'ruzalar qilish;
- Vaziyatli muammollarga yo'naltirilgan vaziyatli masalalar yechish;
- Keys (real vaziyatli masalalar asosida case-study) yechish.
- Grafik organayzerlarni ishlab chiqish va to'ldirish;
- Krossvordlar tuzish va yechish;
- Prezentsatsiya va videoroliklar tayyorlash hamda mustaqil ish jarayonida keng qo'llash;

Mustaqil ta'lim va mustaqil ishlarni tashkil etish bo'yicha umumiy ko'rsatma va tavsiyalar:

Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli bo'yicha mustaqil ish auditoriya va auditoriyadan tashqari o'tkaziladi.

Talaba mustaqil ishini tashkil etishda qo'yidagi shakllardan foydalaniladi:

- auditoriya mashg'ulotlaridan tashqari trenajer, mulyaj va simulyasion zallarida/markazlarida tasdiqlangan amaliy ko'nikmalarni pedagog nazoratida son va sifat jihatdan bajarish va amaliy ko'nikmalarni o'zlashtirish daftarlarida aks ettirish;

- ayrim nazariy mavzularni o'quv adabiyotlari yordamida mustaqil o'zlashtirish;

- berilgan mavzu bo'yicha axborot (referat) tayyorlash;

- modulning (fanning) bo'limlari yoki mavzulari ustida maxsus yoki ilmiy adabiyotlar (monografiyalar, maqolalar) bo'yicha ishlash va ma'ruzalar qilish;

- vaziyatli va farmatsevtik muammolarga yo'naltirilgan vaziyatli masalalar echish;

- CASE (real farmatsevtik vaziyatlar va farmatsevtik vaziyatli masalalar asosida case-study) echish;

- modellar yasash, krossvordlar tuzish, organayzerlar tuzish va h.k.

- Talabani mustaqil ishi o'rganilayotgan mavzu yuzasidan kengaytirilgan ma'lumotlarni yig'ish, buning uchun axborot texnologiyalarining imkoniyatlaridan keng foydalanish, olingan ma'lumotlarni mustaqil ravishda ishlab chiqish va aniq dori vositasining sifatini nazorat qilishda qo'llay olishdan iborat bo'lib, uning turlari va shakllari turli ko'rinishda bo'lishi mumkin. Mustaqil ishga mo'ljallangan mavzular va topshiriqlar talabani mustaqil ishini tashkil etish bo'yicha kafedrada ishlab chiqilgan va muntazam yangilanib boradigan uslubiy qo'llanmalarda keng yoritilgan.

- Mustaqil ta'lim natijalari reyting tizimi asosida baholanadi. Uyga vazifalarni bajarish, qo'shimcha darslik va adabiyotlardan yangi bilimlarni mustaqil o'rganish, kerakli ma'lumotlarni izlash va ularni topish yo'llarini aniqlash, internet tarmoqlaridan foydalanib ma'lumotlar to'plash va ilmiy izlanishlar olib borish, ilmiy to'garak doirasida yoki mustaqil ravishda ilmiy manbaalardan foydalanib ilmiy maqola va ma'ruzalar tayyorlash kabilar talabalarning darsda olgan bilimlarini chuqurlashtiradi, ularning mustaqil fikrlash va ijodiy qobiliyatini rivojlantiradi.

4.3. Modul bo'yicha mustaqil ta'limni tashkil etish uchun tavsiya etiladigan o'quv-uslubiy ta'minot: qo'llanmalar, adabiyot, fotosuratlar, mulyaj, simulyatorlar, asbob-anjom, jadvallar, o'rgatuvchi va nazorat qiluvchi testlar, kompyuter dasturlari, simulyasion markazlarda ishlash va h.k.

Kurs ishi (loyihasi) bo'yicha ko'rsatma va tavsiyalar: Modul bo'yicha kurs ishi namunaviy o'quv rejada ko'zda tutilmagan.

Ishlab chiqarish amaliyotini tashkil etish bo'yicha ko'rsatma va tavsiyalar:

Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi modulidan ishlab chiqarish amaliyoti rejalashtirilgan. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi ishlab chiqarish amaliyoti modul dasturi asosida tashkil etiladi.

1. Modul bo'yicha talabalar bilimini nazorat qilish turlari va baholash mezonlari

5.1 Modul bo'yicha talabalarda nazariy bilimini nazorat qilish va baholash mezonlari (shakllari va nazorat turlari bo'yicha JN, ON, YaN)

Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli bo'yicha nazorat turlari va baholash mezonlari haqidagi ma'lumot modul bo'yicha birinchi mashg'ulotda talabalarga e'lon qilinadi.

Talabalarining modul bo'yicha o'zlashtirish darajasining Davlat ta'lim standartlariga muvofiqqligini ta'minlash uchun quyidagi nazorat turlari o'tkaziladi:

- joriy nazorat (JN);
- oraliq nazorat (ON);
- yakuniy nazorat (YaN)

Modulga ajratilgan 7,5 kreditni talaba 9 va 10 semestrda joriy nazoratda yig'adi.

Modulga ajratilgan kreditlar nazorat turlari bo'yicha quyidagicha taqsimlanadi:

5.2. Modul bo'yicha talabalarda amaliy ko'nikmalarni egallashni nazorat qilish va bilimni baholash mezonlari

JORIY NAZORAT (JN)

JN talabaning modul mavzulari bo'yicha bilim, amaliy ko'nima va kompetensiyalarni egallash darajasini aniqlash va baholab boorish ko'zda tutiladi. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli bo'yicha joriy nazorat og'zaki, o'rgatuvchi nazorat testlari, masalar yechish, o'rgatuvchi nazorat testlari, vaziyatli masalalar shaklida o'tkaziladi.

Baholashda talabaning bilim darajasi, laboratoriya mashg'uloti materiallarini o'zlashtirishi, nazariy material muhokamasida va ta'limning interaktiv usullarida ishtirokining faollik darajasi hisobga olinadi. Har bir mashg'ulotda barcha talabalar baholanishi shart. Maksimal ball 100 ball, o'tish balli 55 ball.

Joriy nazorat uchun 7,5 kredit quyidagicha taqsimlanadi:

9-semestr - 4 kredit

10-semestr - 3,5 kredit

Ya'ni:

JNda saralash (o'tish) ballidan kam ball to'plagan va uzrli sabablarga ko'ra nazoratda qatnasha olmagan talabaga qayta topshirish uchun, navbatdagi shu nazorat turigacha, songgi JN uchun yakuniy nazoratgacha bo'lgan muddat beriladi.

JN da talaba ajratilgan kreditni toliq to'plashi shart, shundagina u yakuniy nazoratga (YaN) kiritiladi.

Kasalligi sababli darslarga qatnashmagan hamda belgilangan muddatlarda JNni topshira olmagan talabalarga fakultet dekani farmoyishi asosida, o'qishi boshlanganidan so'ng ikki hafta muddatda topshirishga ruxsat beriladi.

Semestr yakunida modul bo'yicha JN da saralash ballidan kam ball to'plagan talaba akademik qarzdor hisoblanadi.

Akademik arzdor talabalarga semester tugaganidan keyin qayta o'zlashtirish uchun biroz muddat beriladi. Shu muddat davomida modulni o'zlashtira olmagan talaba fakultet dekani tavsiyasiga ko'ra belgilangan tartibda rektorning buyrug'i bilan talabalar safidan chetlashtiriladi.

ORALIQ NAZORAT (ON)

Oraliq nazoratga 0 kredit ajratiladi:

9 va 10-semestrlarda 1 marotabadan oraliq nazorat o'tkaziladi. ON ga 0 kredit ajratilgan.

JN dan to'liq kredit olmagan talaba ONGa kiritilmaydi.

ONda talabaning modul mavzulari bo'yicha bilim, amaliy ko'nikma va kompetentsiyalarni egallash darajasini aniqlash va baholab borish ko'zda tutiladi. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi moduli bo'yicha ON og'zaki, test yoki yozma ish kabi shakllarda o'tkazilishi mumkin.

Maksimal ball 100, o'tish bali 55 ball.

Oraliq nazoratda saralash (o'tish) ballidan kam ball to'plagan va uzrli sabablarga ko'ra nazoratlarda qatnasha olmagan talabaga qayta topshirish uchun, navbatdagi shu nazorat turigacha, so'nggi oraliq nazorat uchun yakuniy nazoratgacha bo'lmagan muddat beriladi.

Kasalligi sababli darslarga qatnashmagan hamda belgilangan muddatlarda oraliq nazoratni topshira olmagan talabalarga fakultet dekani farmoyishi asosida, o'qishni boshlaganidan so'ng ikki hafta muddatda topshirishga ruxsat beriladi.

Semestr yakunida modul bo'yicha oraliq nazoratda saralash balidan kam ball to'plagan talaba akademik qarzdor hisoblanadi.

Akademik qarzdor talabalarga semestr tugaganidan keyin qayta o'zlashtirish uchun bir oy muddat beriladi. Shu muddat davomida modulni o'zlashtira olmagan talaba fakultet dekani tavsiyasiga ko'ra belgilangan tartibda rektorning buyrug'I bilan talabalar safidan chetlashtiriladi.

5.3. Modul bo'yicha talaba reytingi quyidagicha aniqlanadi:

Ball	ECTS	ECTS ning ta'rifi		Baho	Ta'rif
baho					
86-100	A	"a'lo" – a'lo natija, minimal hatoliklar bilan	modul dasturining barcha bo'limlari bo'yicha tizimli, to'la va chuqur bilimga ega bo'lishi, zarur dalillar bilan asoslay olishi; terminologiyadan (shu jumladan, ilmiy, xorijiy tilda ham) aniq, o'z o'rnida foydalanishi, savollarga javobni mantiqan to'g'ri, stilistik savodli ravishda ifodalashi; muammoli savollarni aniqlashi, o'z qarashlarini ilmiy-amaliy tilda asoslab bera olishi; modulning tayanch tushunchalarini bilishi va uni qisqa vaqt ichida ilmiy va amaliy masalalarni echishda samarali qo'llay olishi; nostandart vaziyatlarda	5	a'lo

			muammolarni mustaqil va ijodiy hal qila olish qobiliyatini ko'rsata olishi; amaliy ko'nikmalarni mustaqil ravishda to'liq bajara olishi (sifati va belgilangan soni jihatdan) va kompetentsiyalarni to'liq egallashi; amaliy masalalarni qisqa, asoslangan va ratsional ravishda hal etishi; modul dasturida tavsiya etilgan asosiy va qo'shimcha adabiyotlarni to'liq va chuqur o'zlashtirishi; modul bo'yicha nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglash, ularga tanqidiy baho berish va boshqa modullar ilmiy yutuqlarini qo'llay olishi; mashg'ulotlarda butun semestr mobaynida ijodiy va mustaqil qatnashishi, guruhli muhokamalarda faol bo'lishi, vazifalarni bajarishda yuqori madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim;		
81-85	B	"juda yaxshi" – o'rtadan yuqori natija, ayrim hatoliklar bilan	modul dasturining barcha bo'limlari bo'yicha tizimli, to'la va chuqur bilimga ega bo'lishi, zarur dalillar bilan asoslay olishi; terminologiyadan (shu jumladan, ilmiy, xorijiy tilda ham) aniq, o'z o'rnida foydalanishi, savollarga javobni mantiqan to'g'ri, stilistik savodli ravishda ifodalashi; o'z fikrini isbotlashda yoki boshqa nazariy materialni bayon qilishda yuzaga kelgan noaniqliklarni mustaqil bartaraf eta olishi; modulning tayanch tushunchalarini bilishi, qisqa vaqt	4	yaxshi

			ichida ilmiy va kasbiy vazifalarni qo'yish hamda hal qilishda undan unumli foydalanishi; standart vaziyatlarda muammolarni o'quv dasturi doirasida mustaqil hal qila olishi; amaliy ko'nikmalarni mustaqil ravishda to'liq bajara olishi (sifati va belgilangan soni jihatdan) va kompetentsiyalarni to'liq egallashi; laboratoriya mashg'ulotlarda normativ-huquqiy hujjatlarni yaxshi bilishini namoyish qilishi, ushbu bilimlarni yangi vaziyatlarda to'g'ri (lekin doim ham ratsional emas) qo'llay olishi, bajarilgan ish natijalarini etarli darajada rasmiylashtira olmaganligi; modul dasturida tavsiya qilingan asosiy adabiyotlarni o'zlashtirishi; o'rganilayotgan modul bo'yicha nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglay olishi va ularga tanqidiy baho berishi; mashg'ulotlarda butun semestr mobaynida ijodiy va mustaqil qatnashishi, guruhli muhokamalarda faol bo'lishi, vazifalarni bajarishda juda yaxshi madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim;		
71-80	C	"yaxshi" – o'rtacha natija, sezilarli hatoliklar bilan	modul dasturining barcha bo'limlari bo'yicha tizimli, to'la va chuqur bilimga ega bo'lishi, zarur dalillar bilan asoslay olishi, ammo bir oz kamchiliklar bilan; terminologiyadan (shu jumladan, ilmiy, xorijiy tilda ham) aniq, o'z o'rnida foydalanishi, savollarga		

			javobni mantiqan to'g'ri, stilistik savodli ravishda ifodalashi; o'z fikrini isbotlashda yoki boshqa nazariy materialni bayon qilishda yuzaga kelgan noaniqliklarni mustaqil bartaraf eta olishi; modulning tayanch tushunchalarini bilishi, qisqa vaqt ichida ilmiy va kasbiy vazifalarni qo'yish hamda hal qilishda undan unumli foydalanishi; standart vaziyatlarda muammolarni o'quv dasturi doirasida mustaqil hal qila olishi; amaliy ko'nikmalarni mustaqil ravishda bajara olishi (sifati va belgilangan soni jihatdan) va kompetentsiyalarni egallashi, ammo bir oz kamchiliklar bilan; amaliy mashg'ulotlarda normativ-huquqiy hujjatlarni yaxshi bilishini namoyish qilishi, ushbu bilimlarni yangi vaziyatlarda to'g'ri (lekin doim ham ratsional emas) qo'llay olishi, bajarilgan ish natijalarini etarli darajada rasmiylashtira olmaganligi; modul dasturida tavsiya qilingan asosiy adabiyotlarni o'zlashtirishi; o'rganilayotgan modul bo'yicha nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglay olishi va ularga tanqidiy baho berishi; mashg'ulotlarda butun semestr mobaynida ijodiy va mustaqil qatnashishi, guruhli muhokamalarda faol bo'lishi, vazifalarni bajarishda yaxshi darajaga ega bo'lishi lozim;		
--	--	--	--	--	--

60-70	D	"qoniqarli" – sust natija, qo'pol kamchiliklar bilan	davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida etarli bilim hajmiga ega bo'lishi; terminologiyani ishlatishi, savollarga javoblarni to'g'ri bayon qilishi, lekin bunda ayrim xatolarga yo'l qo'yishi; javob berishga yoki ayrim maxsus ko'nikmalarni namoyish qilishda qiynalganda, modul bo'yicha asosiy tushunchaga ega ekanligini namoyish etishi; amaliy ko'nikmalarni (sifati va belgilangan soni jihatdan) mustaqil ammo hatoliklar bilan to'liq bajara olishi; kompetentsiyalarni mustaqil, ammo hatoliklar bilan egallashi; modulining umumiy tushunchalari bo'yicha qisman bilimga ega bo'lishi va uni standart (namunaviy) vaziyatlarni hal etishda qo'llay olishi; pedagog xodim yordami bilan standart vaziyatlarni hal eta olishi; o'qilayotgan modul bo'yicha asosiy nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglashi, ularga baho bera olishi; mashg'ulotlarda pedagog xodim rahbarligida qatnashishi, vazifalarni bajarishda etarli madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim;	3	qoniqarli
55-59	E	"o'rta" – minimal natijaga teng	davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida qoniqarli bilim hajmiga ega bo'lishi; terminologiyani ishlatishi,		

			savollarga javoblarni to'g'ri bayon qilishi, lekin bunda ayrim qo'pol hatolarga yo'l qo'yishi; javob berishga yoki ayrim maxsus ko'nikmalarni namoyish qilishda qiynalganda va hatolarga yo'l qo'yganda, modul bo'yicha asosiy tushunchaga ega ekanligini namoyish etishi; amaliy ko'nikmalarni (sifati va belgilangan soni jihatdan) mustaqil emas va hatoliklar bilan to'liq bajara olishi; kompetentsiyalarni mustaqil emas va hatoliklar bilan egallashi; modulining umumiy tushunchalari bo'yicha qisman bilimga ega bo'lishi va uni standart (namunaviy) vaziyatlarni hal etishda qo'llay olishi; pedagog xodim yordami bilan standart vaziyatlarni hal eta olishi; o'qilayotgan modul bo'yicha asosiy nazariyalar, kontseptsiyalar va yo'nalishlar mohiyatini anglashi, ularga baho bera olishi; mashg'ulotlarda pedagog xodim rahbarligida qatnashishi, vazifalarni bajarishda etarli madaniyat darajasiga ega bo'lishi lozim;		
31-54	FX	"qoniqars iz" – minimal darajadagi bilimlarni olish uchun qo'shimc	davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida faqat ayrim fragmentar bilimlarga ega bo'lsa; ilmiy terminlarni ishlata olmasa yoki javob berishda jiddiy mantiqiy xatolarga yo'l qo'ysa; mashg'ulotlarda passiv	2	qoniq arsiz

		ha mustaqil o'zlashtiri shi zarur	qatnashib, vazifalar bajarish madaniyatining past darajasiga ega bo'lsa; amaliy ko'nikmalarga va kompetentsiyalarga ega bo'lmasa, o'z xatolarini hatto pedagog xodim tavsiyalari yordamida ham to'g'rilay olmasa.		
0-30	F	"mutloq qoniqarsi z" – to'liq qayta o'zlashtiri shi lozim	davlat ta'lim standartlari (talablari) doirasida faqat ayrim fragmentar bilimlarga ega bo'lsa; terminlarni ishlata olmasa yoki javob berishda jiddiy va qo'pol mantiqiy hatolarga yo'l qo'ysa yoki umuman javob bermasa; mashg'ulotlarda passiv qatnashib, vazifalar bajarish madaniyatining past darajasiga ega bo'lsa yoki umuman bajarmasa; amaliy ko'nikmalarga va kompetentsiyalarga ega bo'lmasa, o'z hatolarini hatto pedagog xodim tavsiyalari yordamida ham to'g'rilay olmasa.		

YAKUNIY NAZORAT (YaN)

YaN modul yakunida test va og'zaki shaklida o'tkaziladi. Bunda talabalarning kompetensiyalari va nazariy bilimlari tekshiriladi.

Maksimal ball 100, o'tish bali 55ball.

YaNda saralash balini (55) yig'olmagan talaba YaNdan o'tmagan va modulni o'zlashtirmagan deb hisoblanadi (JN da to'liq kreditni yig'gan bo'lsa ham). Ta'lim muassasasi rektorining buyrug'i bilan ichki nazorat va monitoring bo'limi rahbarligida tuzilgan komissiya ishtirokida yakuniy nazoratni o'tkazish jarayoni davriy ravishda o'rganib boriladi va uni o'tkazish tartiblari buzilgan hollarda, yakuniy nazorat natijalari bekor qilinadi va yakuniy nazorat qayta o'tkaziladi.

Kasalligi sababli yakuniy nazoratni topshira olmagan talabalarga fakultet dekani farmoyishi asosida, o'qishni boshlaganidan so'ng ikki hafta muddatda topshirishga ruxsat beriladi.

Semestr yakunida yakuniy nazoratda saralash balidan kam ball to'plagan

talaba akademik qarzidor hisoblanadi.

Akademik qarzidor talabalarga semestr tugaganidan keyin qayta o'zlashtirish uchun bir oy muddat beriladi. Shu muddat davomida modulni o'zlashtira olmagan talaba fakultet dekani tavsiyasiga ko'ra belgilangan tartibda rektorning buyrug'i bilan talabalar safidan chetlashtiriladi.

Talaba nazorat natijalaridan norozi bo'lsa, modul bo'yicha nazorat turi natijalari e'lon qilingan vaqtdan boshlab bir kun mobaynida fakultet dekaniga ariza bilan murojaat etishi mumkin. Bunday holda fakultet dekanining taqdimnomasiga ko'ra rektor buyrug'i bilan 3 (uch) a'zodan kam bo'lmagan tarkibda apellyasiya komissiyasi tashkil etiladi.

Apellyasiya komissiyasi talabalarining arizalarini ko'rib chiqib, shu kunning o'zida xulosasini bildiradi.

Baholashning o'rnatilgan talablar asosida belgilangan muddatlarda o'tkazilishi hamda rasmiylashtirilishi fakultet dekani, kafedra mudiri, o'quv bo'limi hamda ichki nazorat va monitoring bo'limi tomonidan nazorat qilinadi.

6. Asosiy va qo'shimcha o'quv adabiyotlar hamda axborot manbaalari

6.1. Asosiy adabiyotlar

1. Q.A.Ubaydullaev, V.N.Abdullabekova va b. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi, Toshkent. 2017 y.

2.Тиллаева Г.У., Мешковский А.П., Н.А. Юнусходжаева, Жалилов Ф.С., Тиллаева У.М. “Валидация производства лекарственных средств” учебное пособие. Ташкент. 2023 г. 226 с.

6.2. Qo'shimcha adabiyotlar

2. Q.A.Ubaydullaev, V.N.Abdullabekova va b. Dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi, Toshkent. 2017 y.

2. Yunusxo'jaev A.N., Ubaydullaev Q.A. va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari. Darslik –Toshkent. 2010 y.

6.3. Internet saytlari

1. <http://www.zivonet.uz>

2. <http://www.edu.Uz>

3. <http://www.gov.uz>

4. <http://www.pharmi.uz>

5. <http://www.standart.uz>

6. <http://gmpnews.ru>

7. <http://www.ich.org>

8. <http://www.validation.bv>

9. <http://www.remedium.ru>