

METFORMIN GIDROKLORID GENERIK TABLETKALARIDA BIOEKVIVALENTLIK TADQIQOTLARINI REJALASHTIRISH VA XARAJATLARNI OPTIMALLASHTIRISH

Ziyayeva Muazzam Ko'paysinovna

Qo'qon universiteti Andijon filiali,

Biologik kimyo va farmatsevtika kafedrasida katta o'qituvchisi

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20610535>

ANNOTATSIYA

Ushbu tezisdan metformin gidroklorid generik tabletkalarida bioekvivalentlik tadqiqotlarini rejalashtirish va xarajatlarni optimallashtirish masalalari yoritilgan. Metformin 2-tur qandli diabetni davolashda keng qo'llaniladigan dori moddasi bo'lib, uning generik shakllarini sifat, xavfsizlik va samaradorlik nuqtayi nazaridan baholash muhimdir. Tadqiqotda xalqaro va milliy me'yoriy hujjatlar asosida in vitro erish sinovlari, in vivo tadqiqot dizayni, bioanalitik metod validatsiyasi va iqtisodiy samaradorlik omillari tahlil qilindi.

Kalit so'zlar: metformin gidroklorid, generik dori vositasi, bioekvivalentlik, AUC, Cmax, in vitro erish sinovi, BCS-biowaiver, iqtisodiy samaradorlik.

KIRISH

Generik dori vositalari aholining sifatli va iqtisodiy jihatdan qulay preparatlarga bo'lgan ehtiyojini qondirishda muhim o'rin tutadi. Biroq faol modda, doza va dori shaklining mosligi generik preparatning referent preparat bilan terapevtik jihatdan tengligini to'liq kafolatlamaydi. Dori shaklining texnologik xususiyatlari, yordamchi moddalar, tabletkalarning parchalanishi va faol moddaning erish tezligi preparatning organizmda so'rilishiga ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Bioekvivalentlik tadqiqotlari sinov preparati va referent preparat bir xil sharoitda qo'llanganda faol moddaning so'rilish tezligi hamda darajasini qiyosiy baholashga xizmat qiladi. ICH M13A yo'riqnomasida immediate-release og'iz orqali qabul qilinadigan qattiq dori shakllari uchun bioekvivalentlikni Cmax va AUC ko'rsatkichlari asosida baholash tavsiya etiladi [2]. O'zbekiston Respublikasida esa 3750-sonli nizam generik dori vositalarining farmakokinetik bioekvivalentligini o'rganishga oid klinik tadqiqotlarni o'tkazish va natijalarini baholash tartibini belgilaydi [1].

TADQIQOTNING MAQSADI

Metformin gidroklorid generik tabletkalarida bioekvivalentlik tadqiqotlarini rejalashtirish bosqichlarini tahlil qilish hamda klinik, laborator va tashkiliy xarajatlarni optimallashtirish imkoniyatlarini asoslash.

MATERIALLAR VA METODLAR

Tadqiqot tahliliy-uslubiy xarakterga ega. Unda O'zbekiston Respublikasining 3750-sonli nizomi, ICH M13A yo'riqnomasi, EMA ning metformin immediate-release tabletkalari bo'yicha mahsulotga xos bioekvivalentlik hujjati, FDA ning metformin hydrochloride bo'yicha draft guidance hujjati va WHO ning BCS-biowaiver bo'yicha tavsiyalari qiyosiy tahlil qilindi. Bioekvivalentlikni baholashda Cmax, AUC, Tmax, test/referent preparatlar nisbati, 90% ishonch oralig'i, in vitro erish profili va bioanalitik metod validatsiyasi asosiy mezonlar sifatida ko'rib chiqildi.

NATIJALAR VA MUHOKAMA

Metformin gidroklorid 2-tur qandli diabetda keng qo'llaniladigan biguanidlar guruhiga mansub dori moddasi hisoblanadi. EMA metformin gidrokloridni yuqori eruvchan, ammo

absorbsiyasi cheklangan modda sifatida tavsiflaydi [3]. Shu sababli metformin generik tabletkalarini baholashda faqat faol modda miqdorini aniqlash yetarli emas; dori shakli, yordamchi moddalar, erish profili va farmakokinetik parametrlar kompleks baholanishi kerak.

Bioekvivalentlik tadqiqotini rejalashtirishda birinchi bosqich referent preparatni to'g'ri tanlashdan boshlanadi. Referent preparat klinik samaradorligi va xavfsizligi tan olingan, regulator talablarga mos mahsulot bo'lishi zarur. Sinov preparati esa faol modda, doza, dori shakli va qo'llash yo'li bo'yicha referent preparatga mos bo'lishi kerak.

Ikkinchi bosqichda in vitro erish sinovlari o'tkaziladi. Turli pH muhitlarida erish profilini baholash sinov va referent preparatlar o'rtasidagi dastlabki biofarmatsevtik farqlarni aniqlashga yordam beradi. Bu bosqich klinik tadqiqotni avtomatik almashtirmaydi, lekin formulatsion kamchiliklarni oldindan aniqlash va muvaffaqiyatsiz in vivo tadqiqot xavfini kamaytirishda muhim ahamiyatga ega.

Uchinchi bosqichda in vivo bioekvivalentlik tadqiqoti dizayni belgilanadi. EMA hujjatida metformin gidrokslorid uchun BCS-biowaiver qo'llanmagan holatda single-dose, cross-over dizayn, sog'lom ko'ngillilar, 1000 mg kuch va asosiy farmakokinetik parametrlar sifatida AUCO-t hamda Cmax ko'rsatkichlari tavsiya etilgan [3]. Krossover dizayn har bir ishtirokchining o'ziga nazorat bo'lishiga imkon beradi va individual farmakokinetik farqlar ta'sirini kamaytiradi.

To'rtinchi bosqich bioanalitik metod validatsiyasidir. Qon plazmasida metformin konsentratsiyasini aniqlashda qo'llaniladigan metod selektiv, sezgir, aniq va takrorlanuvchan bo'lishi shart. Bioanalitik bosqichdagi xatoliklar Cmax va AUC qiymatlariga bevosita ta'sir qiladi. Shu sababli metod validatsiyasi bioekvivalentlik tadqiqotining asosiy sifat kafolati hisoblanadi.

IQTISODIY OPTIMALLASHTIRISH

Bioekvivalentlik tadqiqotlari klinik markaz, ko'ngillilar skriningi, qon namunalarini olish, bioanalitik tahlillar, reagentlar, monitoring, statistik qayta ishlash va hujjatlashtirish xarajatlarini talab qiladi. Tadqiqot noto'g'ri rejalashtirilsa, qayta klinik sinov o'tkazish zarurati paydo bo'lishi mumkin. Bu ishlab chiqaruvchi uchun qo'shimcha moliyaviy yuk va vaqt yo'qotishiga olib keladi.

Metformin generik tabletkalarida xarajatlarni optimallashtirish uchun in vivo tadqiqotdan oldin in vitro erish sinovlarini sifatli o'tkazish, ko'ngillilar sonini statistik quvvat asosida tanlash, bioanalitik metodni tadqiqot boshlanishidan oldin validatsiya qilish va past dozalar bo'yicha biowaiver imkoniyatini regulator talablar asosida baholash zarur. FDA hujjatida 1 g kuchdagi bioekvivalentlik tadqiqoti asosida 500 mg va 850 mg kuchlar uchun waiver imkoniyati ko'rib chiqilishi, bunda barcha kuchlarda dissolution testing va formulatsion o'xshashlik talab qilinishi qayd etilgan [4].

BCS-biowaiver yondashuvi ayrim holatlarda in vivo tadqiqot o'rniga in vitro dalillar asosida bioekvivalentlikni asoslash imkonini beradi. WHO tavsiyalarida bu yondashuv API ning eruvchanligi, o'tkazuvchanligi, dori shaklining xususiyatlari va erish profili asosida baholanishi ko'rsatiladi [5]. Biroq metformin absorbsiyasi cheklangan modda bo'lganligi sababli biowaiver har bir preparat uchun alohida va ehtiyotkorlik bilan baholanishi kerak.

Amaliy jihatdan mazkur yondashuv mahalliy farmatsevtika korxonalarini uchun bioekvivalentlik tadqiqotlarini oldindan audit qilish, formulatsion xavflarni kamaytirish, klinik markazlar bilan ishlashni tizimlashtirish va ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarini xalqaro talablar bilan uyg'unlashtirish imkonini beradi. Shu bilan birga, har bir generik preparat bo'yicha qaror faqat umumiy nazariy tavsiyalar asosida emas, balki aniq tarkib, texnologik jarayon, erish profili va regulator talablar asosida qabul qilinishi lozim.

XULOSA

Metformin gidroxlorid generik tabletkalarida bioekvivalentlik tadqiqotlarini optimallashtirish ilmiy talablarni kamaytirish emas, balki tadqiqot bosqichlarini oqilona rejalashtirishdan iborat. Bunda referent preparatni to'g'ri tanlash, in vitro erish sinovlarini o'tkazish, in vivo tadqiqot dizaynini asoslash, bioanalitik metodni validatsiya qilish va statistik tahlilni to'g'ri bajarish asosiy ahamiyatga ega. Tadqiqotlarni oldindan puxta rejalashtirish klinik va laborator xarajatlarni kamaytirish, takroriy sinovlar xavfini pasaytirish hamda mahalliy generik preparatlarning raqobatbardoshligini oshirishga xizmat qiladi.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Jenerik dori vositalarining farmakokinetik bioekvivalentligini o'rganishga oid klinik tadqiqotlarni o'tkazish va natijalarini baholash tartibi to'g'risidagi nizom. Ro'yxat raqami 3750. 09.01.2026.
2. International Council for Harmonisation. ICH M13A: Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms. Final Guideline. 2024.
3. European Medicines Agency. Metformin immediate-release film-coated tablets 500, 850 and 1000 mg and 1000 mg/5 ml oral solution product-specific bioequivalence guidance. Revision 1. 2025.
4. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Metformin Hydrochloride. Revised October 2024.
5. World Health Organization. WHO guideline on Biopharmaceutics Classification System-based biowaivers. WHO Technical Report Series No. 1052, Annex 7. Geneva, 2024.
6. Рахимова Г.Р., Каримов О.У., Зуфарова З.Х., Рахимова О.Р. Разработка состава и технологии таблеток “Metformin-Sharq” // Universum: технические науки. 2022. № 6(99).
7. Khabibullaev, S., Yuldashev, N., & Mamazulunov, N. (2023). Metabolic changes in the body as the result of long-term use of artificial sweetener-sodium cyclamate. *Science and innovation*, 2(D10), 64-70.
8. Қодиров, Р. Ш., Мамазулунов, Н. Х., Ботиров, Э. Х., & Юсупов, М. М. (2020). ФЛАВОНОИДЫ RUSSOWIA SOGDIANA (BGE). *FEDSCH. Экономика и социум*, (12-1), 628-631.
9. Mamazulunov, N. (2021). INORGANIC PHOSPHATE AND PRINCIPLES OF FLUORESCENCE. *Экономика и социум*, (3-1 (82)), 167-169.
10. Икрамова, М. М., Таджибоев, К. Т., & Мамазулунов, Н. Х. (2013). ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ АМИНОТРАНСФЕРАЗА В ПЕРФУЗАТЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ. *SCIENCE AND WORLD*, 42.
11. Vokiyev, M. (2021). Vokiyev M. Mamazulunov N. SOME BIOLOGICAL ACTIVE PRODUCTS OF METALLOCENES: ferrocene, cyclopentadiene, ferrostimulants, siacrine, biogluce, ferrocetone. *Архив исследований*.
12. Қодиров, Р. Ш., Мамазулунов, Н. Х., Ботиров, Э. Х., & Юсупов, М. М. (2020). ФЛАВОНОИДЫ RUSSOWIA SOGDIANA (BGE). *FEDSCH. Экономика и социум*, (12-1), 628-631.