

**ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02.30.12.2019.К/ФМ/Т.36.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ

АЗИЗОВА МАЛИКА АСКАРОВНА

**ВИРУСГА ҚАРШИ ПОЛИМЕР ТАРКИБЛИ «ЦЕЛАГРИП»
ПРЕПАРАТИНИНГ СИНТЕЗИ, ХОССАЛАРИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИ**

02.00.05-Целлюлоза ва целлюлоза-қоғоз ишлаб чиқариш кимёси ва технологияси

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

Тошкент-2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Азизова Малика Аскаровна

Вирусга қарши полимер таркибли “ЦелАгрип” препаратининг
синтези, хоссалари ва технологияси..... 3

Азизова Малика Аскаровна

Синтез, свойства и технология противовирусного препарата
“ЦелАгрип” на полимерной основе 21

Azizova Malika Askarovna

Synthesis, properties and production technology of polymer basis anti-
viral preparation of "CelAgrip"..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

**ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02.30.12.2019.К/ФМ/Т.36.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ

АЗИЗОВА МАЛИКА АСКАРОВНА

**ВИРУСГА ҚАРШИ ПОЛИМЕР ТАРКИБЛИ «ЦЕЛАГРИП»
ПРЕПАРАТИНИНГ СИНТЕЗИ, ХОССАЛАРИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИ**

02.00.05-Целлюлоза ва целлюлоза-қоғоз ишлаб чиқариш кимёси ва технологияси

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

Тошкент-2022

Фан доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/К121 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Полимерлар кимёси ва физикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (polchemphys.uz) ҳамда «ZiyoNET» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Сарымсаков Абдушкур Абдухалилович
техника фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Кудышкин Валентин Олегович
кимё фанлари доктори профессор

Акмалова Гузал Юсуфовна
кимё фанлари номзоди, доцент

Етакчи ташкилот:

Наманган Давлат Университети

Диссертация ҳимояси Полимерлар кимёси ва физикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019 K/FM/T.36.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «11» Март соат 14.00 - даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100128, Тошкент шаҳри, Абдулла Қодирий кўчаси, 7^б. Тел: (+99871) 241-85-94; факс: (+99871) 241-26-61, e-mail: polymer@academy.uz).

Диссертация билан Полимерлар кимёси ва физикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 29 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100128, Тошкент шаҳри, Абдулла Қодирий кўчаси, 7^б. Тел: (+99871) 241-85-94).

Диссертация автореферати 2022 йил «28» Феврал уни тарқатилди.
(2022 йил «28» 02 даги № 2 рақамли реестр баённомаси).



С.Ш. Рашидова

Илмий даражалар берувчи
бир марталик илмий кенгаш раиси,
х.ф.д., профессор, академик

М.М. Уманова

Илмий даражалар берувчи
бир марталик илмий кенгаш котиби,
к.ф.н., катта илмий ходим

Н.Р. Вохидова

Илмий даражалар берувчи бир марталик
илмий кенгаш ҳузуридаги илмий семинар раиси
ўринбосари, к.ф.д., катта илмий ходим

КИРИШ(фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда вирусли касалликларга қарши қўлланилувчи биологик фаол, сувда яхши эрувчан полимер шаклли дори воситаларига бўлган эҳтиёж ортиб бормоқда. Ушбу йўналишда табиий полимерлар, жумладан целлюлоза ҳосилалари ва полифеноллар асосида вирусга қарши, сувда эрувчан янги авлод дори воситаларини синтез қилиш, ишлаб чиқариш усулларини яратиш ва амалиётга жорий этиш муҳим аҳамиятга эга.

Бугунги кунда жаҳонда табиий полимерлар (целлюлоза, хитин, хитозан ва уларнинг ҳосилалари) ва биологик фаол моддаларнинг молекуляр ва физик-кимёвий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, реакция шароитига таъсир этувчи омилларни бошқариш орқали вирусга қарши препаратлар синтез қилишга бағишланган илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада целлюлоза ҳосилалари ва полифеноллар асосида сувда эрувчан, биологик фаол полимер шаклли янги дори воситаларини синтез қилиш, уларнинг структуравий, физик-кимёвий ва тиббий-биологик хоссаларини тадқиқ этиш долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Республикамызда маҳаллий хом ашёлар асосида янги дори воситалар яратишни ривожлантиришда илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш бўйича кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, полимер таркибли янги дори шакллари яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси¹, 2030 – йилгача бўлган илм-фанни ривожлантириш концепциясида² «...фармацевтика маҳсулотлари ишлаб чиқаришни ошириш...» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, карбоксиметилцеллюлоза ва госсипол асосида сувда эрувчан полимер ҳосилаларини олиш, ушбу жараённинг қонуниятларини ва синтез жараёнини бошқариш йўллари белгилаш, шунингдек, улар асосида самарали интерферон индукторлик хоссасига эга бўлган дори препарат шаклини яратишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сонли “Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ҳамда Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон “Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги Қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, шунингдек, мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» Фармони.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 29 октябрдаги ПФ-6097-сон «Илм-фанни 2030 йилгача ривожлантириш концепциясини тасдиқлаш тўғрисида» Фармони.

вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларини ривожланиши устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожланишининг VI «Тиббиёт, фармакология» ҳамда VII «Кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг кўпгина мамлакатларида вирусга, шамоллашга қарши курашиш хусусиятларига, гепатоҳимоялаш таъсирига эга бўлган янги самарали препаратларнинг полимер шакллари яратишга қаратилган тадқиқотлар олиб борилмоқда. Вируслар туфайли юзага келадиган касалликларни олдини олиш ва даволаш учун мўлжалланган дори воситаларининг полимер шакллари синтез қилишда вирусга қарши таъсирга эга бўлган, табиий ва рекомбинант интерферонлар яратиш ва қўллаш бўйича Zhang G. L., Metodiev Z.A., Boruvkova K., Zeenat M.A., Lisa J. Mauer ва бир қатор илмий мактаблар катта ҳисса қўшишган. Полимер таркибли дори воситаларини шаклланиш ва ўсимлик асосида олинган интерферон индукторлари хусусиятига эга бўлган препаратлар яратиш ва қонуниятларини ўрганиш соҳасига М.И. Штильман А.В. Подкорытова, С.В. Немцев, В.Н. Кряжев, Г.А. Петропавловский, М.В. Прокофьева, Л.С. Гальбрайх, В.Г. Нестеренко, А.П. А.А. Долгова., И.С.Круппа салмоқли ҳисса қўшганлар.

Республикада мазкур йўналишларнинг ривожланишига академиклар С.Ш. Рашидова, А.С. Тўраев, профессорлар Ш.Н.Нажмуддинов, А.А. Саримсаков, Г. Рахмонбердиев, Х.И. Акбаров, фан докторлари А.А. Атаханов, Х.Э. Юнусов ва бошқалар ўз илмий изланишлари билан тиббий полимерлар синтези, биопарчаланувчан, биоэрувчан полимер таркибли дори воситаларини яратиш ва ушбу дори воситаларнинг тиббиёт амалиётида қўллашга ўз ҳиссаларини қўшганлар.

Ушбу изланишларга қадар адабиётларда организмда вирусларнинг кўпайиши ва ривожланишига бевосита таъсир кўрсатадиган, биологик фаол моддаларни ўз ичига олган, токсик бўлмаган, полимер таркибли доривор воситаларини синтез қилиш ва ишлаб чиқариш технологиясини яратиш кам ўрганилган. Мазкур йўналишда фундаментал ва амалий изланишларни амалга ошириш тозаланган натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) ва интерферон индуцирловчи, вирусга қарши хусусиятга эга полимер таркибли биологик фаол модда асосида интерферон индукторлик хоссага эга, таъсир муддати узайтирилган, терапевтик дозанинг доимийлиги таъминланган ва ножўя таъсирлари камайтирилган янги авлод дори воситаларини яратиш истиқболларини юзага келтиради.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот иши режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Полимерлар кимёси ва физикаси институти илмий тадқиқот ишлари режасининг ИДФ-2 «Вирусли грипни олдини олиш ва даволаш учун «ЦелАгрип» препарати субстанцияси ва дори шаклини олиш

технологиясини ишлаб чиқиш, меъёрий техник хужжатларни шакллантириш ва тажриба саноат миқёсида ишлаб чиқаришни ўзлаштириш» (2007-2011 йй.), АБ-055 «Пахта целлюлозаси, линт ва уни қайта ишлаш маҳсулотлари асосида турли маркадаги КМЦ ишлаб чиқариш технологиясини яратиш ва саноат миқёсида ўзлаштириш» (2006-2008 йй.) амалий ва инновацион лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади госсипол ва NaКМЦ асосида вирусга қарши «ЦелАгрип» препаратини синтез қилиш, унинг тузилиши, физик-кимёвий ва тиббий-биологик хоссаларини аниқлаш ҳамда, ишлаб чиқариш технологиясини яратишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

карбоксиметилцеллюлоза диалдегидини олишда периодат кислотаси билан танлаб оксидланиш учун сувда эрувчан Na-КМЦ нинг турли АД ва ПД га эга намуналарини танлаш;

NaКМЦ нинг алмашилиш даражаси ва танлаб оксидланиш даражаси ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

Na-КМЦ диалдегидларининг таркиби, тузилиши ва хусусиятларини тадқиқ қилиш;

диалдегид карбоксиметилцеллюлоза билан кимёвий бириктириш орқали табиий госсиполнинг сувда эрувчан полимер ҳосилаларини синтез қилиш;

таркибида госсипол тутган вирусга қарши сувда эрувчан «ЦелАгрип» препаратининг полимер шаклини олиш усули ва технологиясини ишлаб чиқиш;

полимер таркибли вирусли грипп ва ўткир респиратор вирус инфекциясининг (ЎРВИ) олдини олиш ва даволаш учун вирусга қарши таъсирга эга бўлган препарат шаклининг клиникага қадар ва клиник синовларини ўтказиш.

Тадқиқотнинг объекти алмашилиш даражаси АД=0,61 ва 0,80, полимерланиш даражаси ПД=550 ва 750 бўлган сувда эрувчан Na-КМЦ госсиполсирка кислотаси, «ЦелАгрип» препарати ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предметтабиий госсипол ва Na-КМЦ асосида сувда эрувчан ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг тузилиши, физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш, «ЦелАгрип» препарати субстанцияси ва дори шаклини яратиш ва ишлаб чиқариш технологияси шароитларини ўрганиш, сифатини назорат қилиш ва препаратни олиш технологиясини яратишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Мазкур тадқиқотда ИҚ- ва УБ- спектроскопия, рентгеноструктуравий таҳлил, атом-куч микроскопияси (АСМ), ва бошқа аналитик ва физик-кимёвий тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор полисахаридларнинг сувда эрувчан ҳосилаларива биологик фаол госсипол асосида вирусли грипп ва ўткир респиратор вирусли инфекцияларнинг олдини олиш ва даволаш учун юқори фаолликка эга дори воситаси олинган;

илк бор олинган дори воситаси таркибида биологик фаол госсиполнинг оптимал миқдори белгиланган ҳамда субстанциянинг физик-кимёвий ва тиббий-биологик хусусиятлари аниқланган;

илк бор вирусли грипп ва ЎРВИ нинг олдини олувчи ва даволовчи субстанция ва дори шаклини ишлаб чиқариш усули ва технологияси яратилган; илк бор вирусли грипп ва ЎРВИ га қарши ЦелАгрип субстанцияси ва дори шаклининг тажриба ҳайвонларда вирусга қарши фаоллиги аниқланган ва клиник синовлари ўтказилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«ЦелАгрип» субстанциясини синтез қилишнинг оптимал шароитлари ва таркиби аниқланди, «ЦелАгрип» препаратини олишнинг лаборатория регламенти ва Фармакопея мақоласи ишлаб чиқилди, тиббий-биологик хоссалар аниқланди.

Вирусга қарши фаолликка эга бўлган интерферон индуктори субстанцияси ва полимер шаклини олиш технологияси ишлаб чиқилди ва тажриба партиялари олинди.

Препаратнинг дори шакли клиникага қадар ва клиник синовлардан ўтказилди ва вирусга қарши фаолликка эга бўлган интерферон индукторининг оригинал полимер модификациясини тажриба-саноат миқёсида ишлаб чиқаришни ўзлаштириш мақсадида меъёрий-техник ҳужжат “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш” Давлат Унитар корхонасининг Фармакопия кўмитасида қайта рўйхатдан ўтказилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги Полимер таркибли дори воситаси синтези физик-кимёвий ва тиббий-биологик хоссаларини ўрганиш бўйича олиб борилган тажрибалар натижалари замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида олинди. Олинган илмий-амалий натижаларнинг ишончлилиги юқори савияли чет эл журналларида нашр этилган мақолалар, илмий натижаларининг Республика ва халқаро илмий анжуманларда муҳокама қилинганлиги билан тасдиқланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти госсипол полимер модификацияларининг сувда эрувчан шакллари олиш имконини берувчи синтез қонуниятларини тадқиқ этишдан, турли алмашилиш даражасига эга бўлган Na КМЦ нинг периодат кислотаси билан, танлаб оксидланиш жараёнларини ўрганиш, КМЦ нинг алмашилиш даражаси ва оксидланиш даражаси ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш, турли таркибли сувда эрувчан полимер модификацияларни олган ҳолда ДАКМЦ нинг госсипол билан кимёвий таъсирлашуви шароитларини белгилаш, госсипол-полимер модификациялари структураси ва кимёвий хоссалар, ҳамда биологик фаоллик ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлашдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти вирусли грипп ва ЎРВИ нинг олдини олиш ва даволаш учун янги полимер шакли дори воситасини олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва ўзлаштиришдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. “Вирусга қарши полимер таркибли «ЦелАгрип» препаратининг синтези, хоссалари ва технологияси” бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“ЦелАгрип” препарати субстанциясини олиш усули учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги патенти олинган (№IAP 04811, 03.02.2010 й). Натижада «ЦелАгрип» субстанциясини олиш имконини берган.

“ЦелАгрип” субстанцияси учун ФС 42 Уз -1554-2021 Фармакопоя мақоласи ДУК “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Фармакопия қўмитасидан рўйхатдан ўтказилган. “ЦелАгрип” субстанцияси олиш учун технологик регламент тасдиқланган. Мазкур меъёрий ҳужжатлар маҳсулотнинг сифати ва технологик жараёни назорат қилиш имконини берган;

“ЦелАгрип” субстанцияси асосида препаратнинг дори шаклини ишлаб чиқариш технологияси «Радикс» ХИИЧК да жорий этилган («Радикс» ХИИЧК нинг 2010 йил 20-январь 7677-сонли маълумотномаси). натижада маҳаллий хом ашё асосида вирусга қарши янги дори препарати ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация бўйича олинган натижалар 5 та халқаро ва 10 та Республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 15 та илмий иш чоп этилган, шулардан, 1 таси Ўзбекистон Республикаси ихтиро учун патенти, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа (PhD) докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларида 5 та мақола, жумладан 2 таси Республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация иши мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, Ўзбекистон фан ва технологияси тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Мавзу бўйича хорижда олиб борилаётган тадқиқотлар ҳақида ва муаммонинг ўрганилганлик ҳолати ҳақида қисқача маълумот келтирилган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари ва ҳамда объекти ва предметлари тавсифланган, илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг қўлланилиши, диссертациянинг тузилиши ва чоп этилган илмий ишлар бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Дори воситаларининг полимер шакллари. Вирусга қарши таъсирга эга дори воситаларининг синтези, структураси”** номли биринчи бобида вирусга қарши таъсирга эга бўлган препаратларнинг полимер шакллари, вирусга қарши фаолликка эга бўлган интерферон индукторлари, эндоген интерферон индукторларининг тиббиёт амалиётда қўлланилиши, ишлаб чиқиладиган ва тиббиётда қўлланиладиган вирусга қарши таъсирли дори препаратлари полимер шакллари ва дори воситаларининг гидролизланадиган, биопарчаланадиган полимер шакллари, шунингдек функционалштириш

мақсадида полисахаридларни танлаб оксидланиш реакциясини амалга ошириш ҳақидаги маълумотлар шарҳи келтирилган.

Диссертациянинг «**«ЦелАгрип» препаратининг синтези ва тадқиқ қилиш усуллари**» номли иккинчи бобида дастлабки реагентлар ва моддалар ҳақида, техник КМЦ ни тозалаш усули, Н-КМЦ ни олиш ва уни диалдигидкарбоксиметилцеллюлозагача (ДАКМЦ) оксидлаш усули ҳақида маълумотлар акс эттирилган. Шунингдек, ДАКМЦ ва полифенол –сирка кислота госсиполи асосида «ЦелАгрип» субстанциясини олиш ва уни таҳлил қилиш усуллари келтирилган.

Диссертациянинг «**Вирусга қарши «ЦелАгрип» препарати полимер шаклининг синтези, структураси ва физик-кимёвий хоссалари**» номли учинчи бобида вирусга қарши «ЦелАгрип» препарати полимер шаклини олиш учун полимер асос танлаш бўйича тажриба тадқиқотлари натижалари келтирилган. Табiiй манбадан олинган полимер асослар орасида кенг тарқалган биополимерлардан бири ҳисобланган целлюлоза хоссиллари алоҳида ўрин эгаллайди. Бирок, целлюлозанинг камчилиги унинг организмда биологик парчаланишга мойил эмаслигидир. Шунинг учун ушбу диссертация ишида полимер асос сифатида целлюлозанинг органотроп, заҳарсиз бўлган ҳосиласининг биопарчаланувчан шакли - сувда эрувчан натрий КМЦ танланди.

Мазкур тадқиқотда дастлабки маҳсулот сифатида турли АД ва ПД га эга бўлган Na-КМЦ қўлланилди. Қисман этерификацияланиш жараёни динамикаси целлюлозанинг реакцион фаоллиги, надмолекулар структураси, унинг реакция давомида ўзгариши ҳақида тасаввур беради, бу реакция тури ва модданинг хоссалари ҳақида хулоса қилиш имкониятини юзага келтиради. Жадвалда Na-КМЦ намуналарининг сифат кўрсаткичлари келтирилган.

1-жадвал

Na-КМЦ намуналарининг сифат кўрсаткичлари

№	Техник КМЦ				
	АД	ПД	Асосий модда микдори	1 % ли эритманинг рН қиймати	Эрувчанлик
1	0,61	750	49,6	10,8	98,2
2	0,52	560	50,2	11,2	91,4
3	0,68	870	52,1	10,4	96,0
4	0,98	570	53,0	9,7	95,8
5	1,14	480	57,0	9,8	97,5
6	0,77	350	77,0	8,7	97,5
7	0,80	550	55,7	10,5	100,0

Жадвалдан тозаланган Na-КМЦ нинг икки маркаси русуми танлаб олинди ва уларнинг сифат кўрсаткичлари ўрганилди. Танлаб олинган турли алмашилиш даражаси (АД) 0,61 ва 0,80 ва полимерланиш даражасига (ПД) 750

ва 550 эга бўлган Na-КМЦ маркалари периодат оксидланиш ва дори воситалари полимер шаклини олишда фойдаланилди.

Тозаланган КМЦ олиш имконияти аниқланди. Na-КМЦ ни тозалаш жараёни самарадорлигини ошириш мақсадида у минерал кислоталарнинг сувли эритмалари ёрдамида ишлов бериш орқали Н-КМЦ шаклга ўтказилди. КМЦ макромолекулаларини функционаллаштириш учун КМЦ макромолекуласи ангидроглюкоз бирликлари эркин гликол гуруҳларининг йод кислотаси билан танлаб оксидланиши усули танланди.

Эркин гликол гуруҳларининг йод кислотаси билан перйодат оксидланиши учун Na КМЦ нинг сувли эритмаларида гомоген шароитларда оксидланиши жараёнини ўрганилди. Бироқ, мазкур усул кўп меҳнатни талаб қилади, унда кўп микдорда диалдегид чўктирувчиси -ацетон қўлланилади, маҳсулотунуми чўктирувчининг сув-органик чўктирувчи аралашмасида диалдегиднинг куйимолекуляр фракцияларининг қисман эриши туфайли камаяди.

Эритмада Na-КМЦ нинг йод кислотаси билан танлаб оксидланиши бўйича тадқиқотлар олиб борилди. Na-КМЦ нинг 2% ли сувли эритмаларида оксидланиш, алмашиниш ва полимерланиш даражаларининг ўзгариши 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Гомоген шароитда танлаб оксидланишда Na-КМЦ нинг 2% ли сувли эритмаларида оксидланиш, алмашиниш ва полимерланиш даражаларининг ўзгариши

(Na-КМЦ сувли эритмаларининг концентрацияси – 2 масс%, йод кислотаси эритмаси концентрацияси - 0,1М; ҳарорат – 25±1 °С, оксидланиш вақти – 4 соат)

№	Дастлабки Na-КМЦ		Периодат-оксиланган Na-КМЦ		Оксидланиш даражаси Na-КМЦ		Периодат иони сарфи бўйича оксидланиш даражаси
	СЗ	СП	СЗ	СП	Йодометрик титрлаш	Гидроксиламин билан реакция бўйича с	
1	0,50	700	0,54	450	0,30	0,31	0,41
2	0,50	700	0,56	220	0,41	0,39	0,39
3	0,61	750	0,60	420	0,38	0,38	0,34
4	0,61	750	0,61	430	0,37	0,37	0,35
5	0,75	680	0,78	530	0,25	0,27	0,29
6	0,75	250	0,76	190	0,27	0,29	0,27
7	0,80	550	0,89	580	0,33	0,18	0,20
8	0,80	550	0,87	180	0,32	0,19	0,21

2-жадвалдан кўришиб турибдики, Na-КМЦ нинг АД ортиши билан окисланиш даражасининг камайиши кузатилади, бу Na-КМЦ глюкопираноз ҳалқаларидаги C₂ и C₃ ўринларда эркин гликол гуруҳлари микдорининг камайиши билан изоҳланади. Молекуляр массанинг камайишига сабаб бўлувчи макромолекулалар гидролизи Na-КМЦ окисланиш жараёнида борадиган ёнаки реакциядир. макромолекулалар гидролизи билан биргаликда яна бир ёнаки реакция - шаклланаётган альдегид гуруҳларнинг карбоксил гуруҳларга қадар окисланиши ҳисобланиб, бу окисданган Na-КМЦ намуналарида АД қийматларининг камайиши билан тасдиқланади.

Маълумки, целлюлозанинг оддий эфири-Na-карбоксиметилцеллюлозанинг перйодат окисланишида C₂ - C₃ ҳолатда жойлашган эркин гликол гуруҳлардаги алмашинмаган глюкопираноз ҳалқаларнинг танлаб узилиши ҳисобига диалдегид ҳосилалар юзага келади. Периодат окисланган Na – КМЦ диалдегид функционал гуруҳларнинг мавжудлиги уларни юқори ҳароратда (80-100 °C) куриштиш жараёнида ярмацетал ва ацетал боғлар ҳосил бўлган ҳолда ички ва молекулалараро кимёвий ўзгаришларнинг амалга ошишига олиб келади. H-КМЦ ни йод кислотаси эритмаси билан окисдлаганда унинг алмашиниш даражаси ва окисланиш даражасига боғлиқ равишда таркибида 23 дан 38 моль% гача альдегид гуруҳлари тутган ДАКМЦ намуналари олинди.

3-жадвал

Гетероген шароитларда дастлабки H-КМЦ нинг ПД ва АД га боғлиқ равишда окисланиш даражасининг ўзгариши

№	H-КМЦ		Йод кислотаси концентрацияси, %	Окисланиш вақти, соат	ДАКМЦ	
	АД	ПД			Окисланиш даражаси, мол, %	Полимерланиш даражаси
1	0,61	750	5	24	38	76
			10		37	70
2	0,61	750	5	12	35	55
			10		30	58
3	0,80	550	5	24	23	41
			10		22	38
4	0,80	550	5	12	27	45
			10		28	40

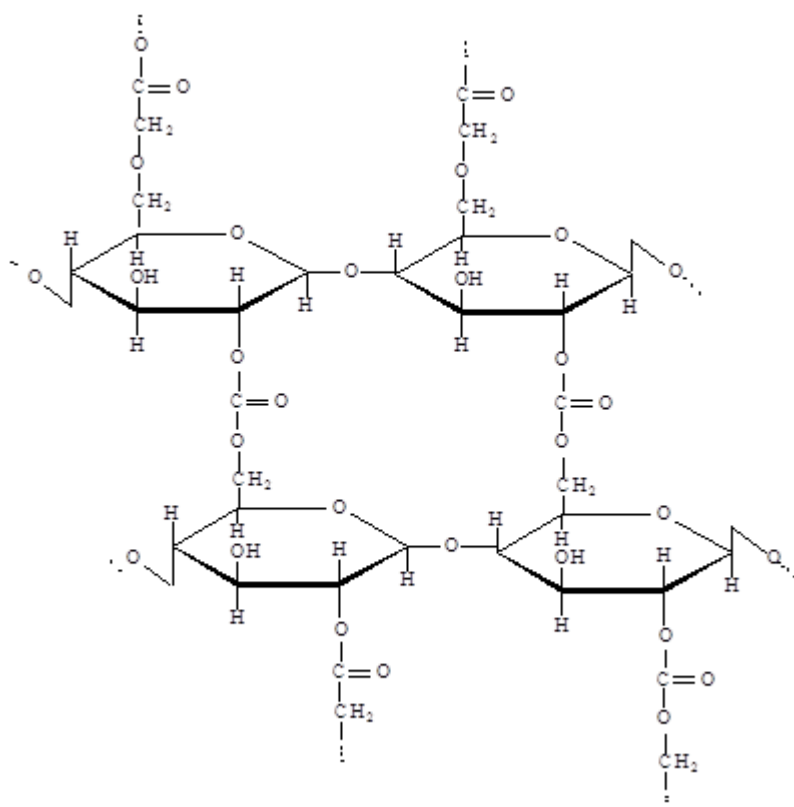
3-жадвалдан кўришиб турибдики, H-КМЦ нинг окисланиш даражаси периодат кислотаси концентрацияси ва окисланиш вақтига боғлиқ. Бунда окисланиш деструкцияси ҳисобига дастлабки H-КМЦ нинг полимерланиш даражаси камайиши кузатилади. H-КМЦ нинг 38 ва 22 моль% ни ташкил

этувчи оксидланиш даражаси қийматлари дастлабки Н-КМЦ нинг барча эркин гликол гуруҳлари учун чегаравий қиймат ҳисобланади.

Н-КМЦ нинг танлаб оксидланиш жараёни хўл ҳолатда концентрацияси 0,1 М бўлган периодат кислотаси иштирокида 1:10 модулда, $25\pm 1^\circ\text{C}$ ҳароратда, 24-48 соат давомида олиб борилди.

Н-КМЦ нинг псевдогомоген оксидланиши технологик жиҳатдан анча қулай. Оксидланиш маҳсулоти сувда эримади ҳамда чўктирувчи қўллаш талаб қилинмайди. Оксидланиш жараёнининг ягона камчилиги бу жараённинг узоқ вақт давом этишидир. Шу сабабли тажрибаларда объект сифатида периодат оксидланиш объекти сифатида таркибида 48-52% асосий модда тутган қиммат бўлмаган техник русумдаги Na-КМЦ асосида олинган турли АД ва ПД га эга бўлган Н-КМЦ намуналари қўлланилди. Н-КМЦ ни олиш учун техник русумдаги Na-КМЦ га $40\pm 2^\circ\text{C}$ ҳароратда 1:10 модулдаги 20% сульфат кислотаси иштирокида 4 соат давомида ишлов берилди. Олинган Н-КМЦ сув билан қўшимча тузлардан ҳамда сульфат кислотаси қодиғидан ювилди.

Н-КМЦ нинг хўл ҳолатда периодат оксидланиши зарурати унинг қуриши жараёнида ўз-ўзидан тикилиш реакцияси кетиши мумкинлиги билан изоҳланиб, бунда қуйидаги тенглама бўйича молекулалараро мураккаб эфир боғлари ҳосил бўлади (1-расм).



1-расм. Н-КМЦ нинг чокланган структураси

Шу сабабли кейинги тадқиқотлар Н-КМЦ нинг периодат оксидланиши бўйича олиб борилган тадқиқотлар гетероган шароитларда олиб борилди, тадқиқотлар натижалари 4-жадвалда келтирилган.

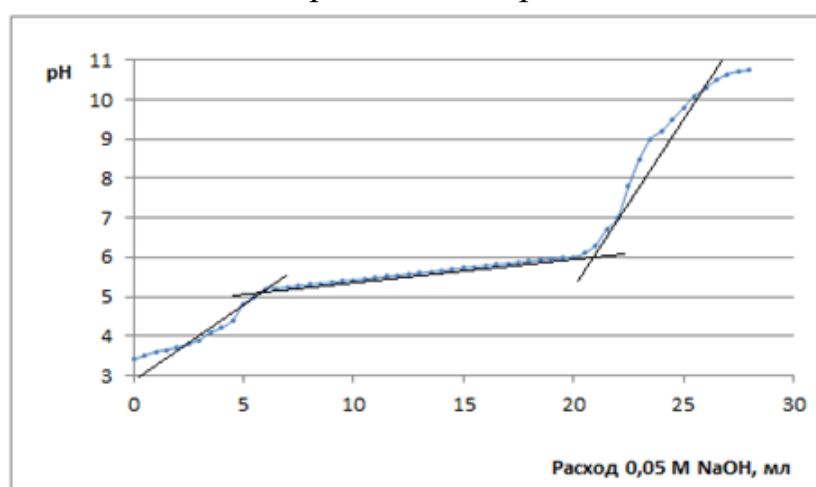
Гетероген шароитда танлаб оксидланишда Н-КМЦ нинг 2% ли суспензияда оксидланиш, алмашиниш ва полимерланиш даражаларининг ўзгариши

№	Дастлабки Н-КМЦ		Периодат-оксидланган Н-КМЦ		Н-КМЦ оксидланиш даражаси		Перйодат ион сарфи бўйича оксидланиш даражаси
	АД	ПД	АД	ПД	Йодомер-рик титрлаш	Гидрокси-ламин билан реакция бўйича	
1	0,50	750	0,50	290	0,35	0,34	0,38
2	0,50	270	0,51	160	0,39	0,38	0,36
3	0,61	750	0,65	300	0,38	0,36	0,36
4	0,61	750	0,65	130	0,38	0,37	0,35
5	0,75	680	0,75	280	0,13	0,22	0,24
6	0,75	250	0,76	140	0,15	0,24	0,26
7	0,80	550	0,85	220	0,23	0,22	0,24
8	0,80	550	0,86	110	0,23	0,21	0,24

Модуль Н-КМЦ:периодат кислотаси эритмаси(0,1 М)1:10, ҳарорат $25\pm 1^{\circ}\text{C}$, оксидланиш вақти–72 соат.

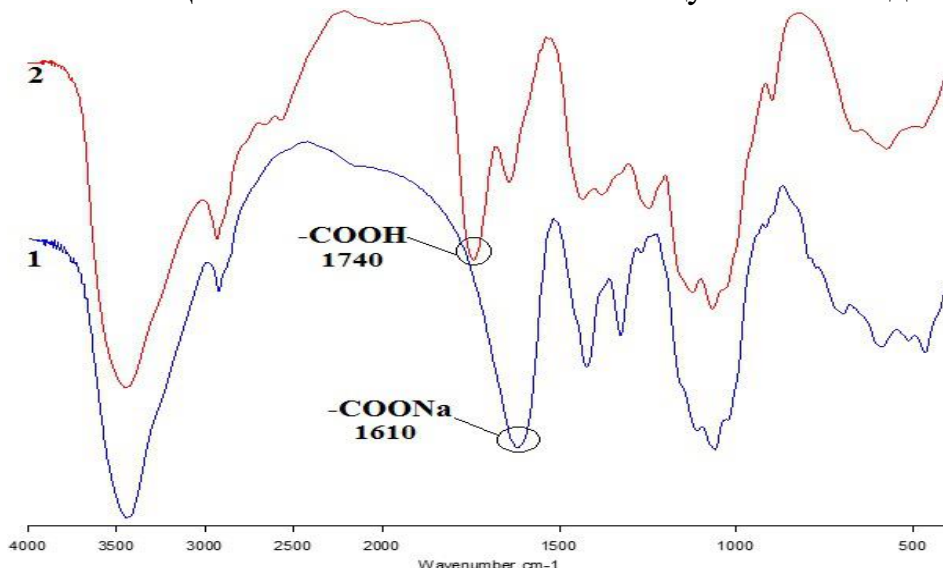
4-жадвалдан кўриниб турибдики, Н-КМЦ нинг гетероген оксидланишида унинг АД ва ПД деярли ўзгармайди. Бунда Н-КМЦ глюкопираноз ҳалқаларидаги C_2 ва C_3 гликол гуруҳлари оксидланиш даражаси қийматлари гомоген шароитда оксидланган Na-КМЦ га нисбатан кичик.

Н-КМЦ намуналарини ишқор эритмаси билан потенциометрик титрлаш ва эквивалентлик нуқтасини аниқлашда Na-КМЦ нинг буфер сиғимини ҳисобга олиш муҳим ҳисобланади. Шу сабабли АД=0,80, ПД= 550 бўлган Н-КМЦ намуналарини потенциометрик титрлаш 0.05 М NaOH эритмаси билан амалга оширилади ва олинган натижа 2-расмда келтирилди.



2-расм. Эквивалентлик нуқтасини аниқлаш учун Н-КМЦ иштирокидаги потенциометрик титрлаш эгриси АД=0.80, ПД= 550

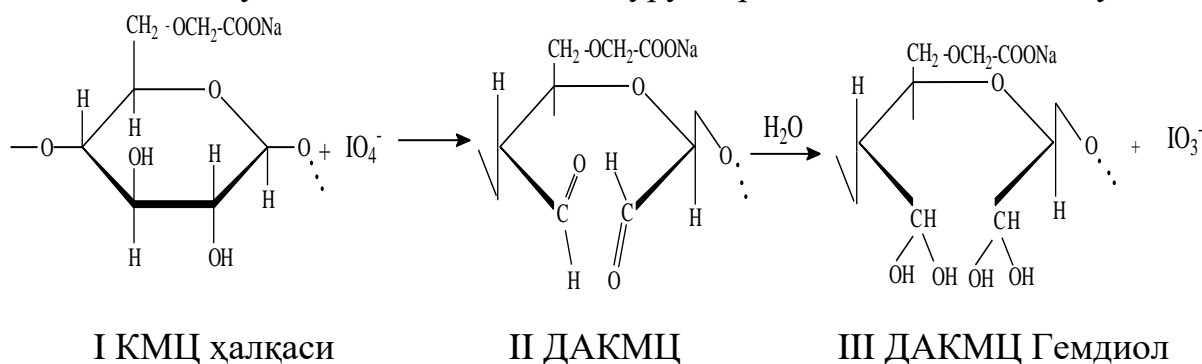
Дастлабки ДАКМЦ нинг 3-расмда келтирилган ИҚ-спектрида 1640 см^{-1} соҳада альдегид гуруҳи валент тебранишларига хос ютилиш чизиқлари мавжуд, бироқ, ушбу кучсиз тебраниш чизиқлари ёрдамида полимердаги алдегид гуруҳларини миқдори аниқлаш имконияти чегараланган, чунки у 1610 см^{-1} соҳадаги Na-КМЦ га хос ютилиш чизиғи билан қўшилиб кетади.



3-расм. ИҚ спектрлар: 1. ДАКМЦ 2. ДАН-КМЦ

Спектрларини таҳлил қилиш натижасида ДАКМЦ ва ДАНКМЦ 1610 см^{-1} ва 1740 см^{-1} соҳада $-\text{COO}^-$ ва $-\text{COOH}$ гуруҳларга хос бўлган ютилиш чизиқларихосил бўлгани аниқланди.

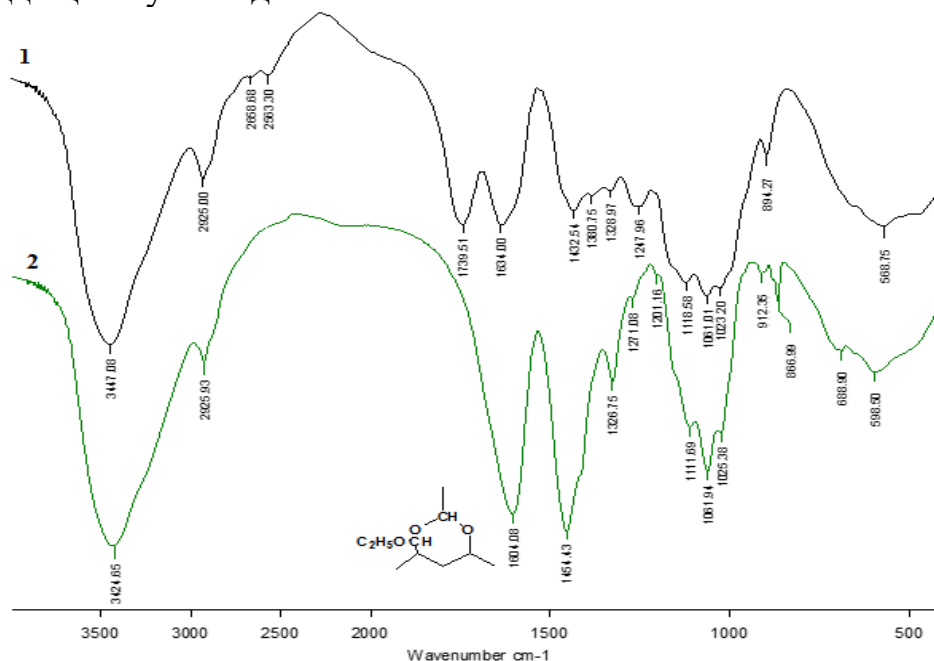
Маълумки, КМЦ нинг танлаб оксидланишида C_2 и C_3 ҳолатдаги эркин гликол гуруҳлари тутган элементар бўғинларнинг глюкопираноз ҳалқалари қуйидаги схема бўйича иккита альдегид гуруҳлар хосил қилган ҳолда узилади:



Ҳосил бўлган КМЦ диалдегид ҳалқаси сувли муҳитда ўз структураларидан бири бўлган III гемдиол структурага ўтади, ДАКМЦ ↔ гемидиол мувозанат бутунлай ўнгга силжийди, бу ДАКМЦ ИҚ-спектрларида карбонил гуруҳларга хос ютилиш чизиқларининг мавжуд эмаслиги билан ҳам тасдиқланди.

4-расмда дастлабки ДАКМЦ ва ЦелАгрипнинг тебраниш спектрлари келтирилган. ИҚ-Фурье спектроскопия усули турли функционал имкониятлари ва турли намуналарни аниқ фарқлашга ёрдам беради.

ДАКМЦ инг ИҚ-спектрларида 3400-3000, 2918, 2879, 1637, 1432, 1377, 1243, 1119, 1062 ва 895 cm^{-1} соҳаларда КМЦ ютилиш чизиқларига хос бўлган соҳалар кузатилди, бироқ, бунда мазкур чўққилларга қўшимча равишда 1739 cm^{-1} соҳада бу халқанинг узилишида юзага келадиган $\text{C}=\text{O}$ альдегид гуруҳга хос бўлган чўққи ҳам кузатилди.

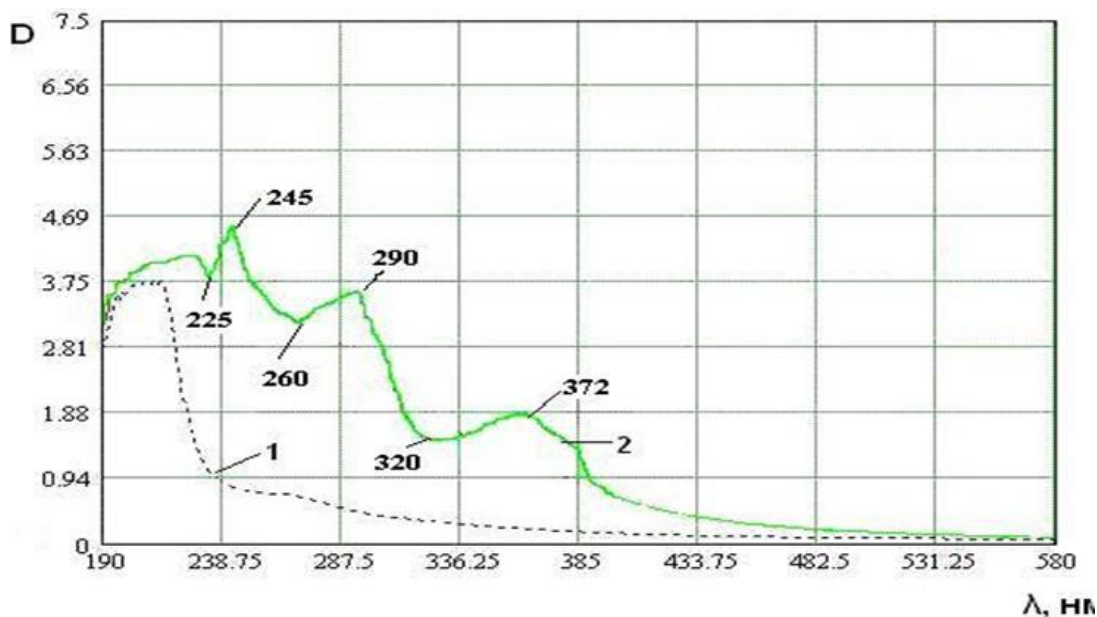


4-расм. ИҚ-Фурье спектрлар 1-ДАКМЦ, 2-ЦелАгрип

ЦелАгрипнинг ИҚ спектрларида 1604 cm^{-1} соҳада госсипол альдегид гуруҳи карбонили ва полимер-ташувчининг ютилиш чизиқлари йиғиндисини тавсифловчи интенсив ютилиш чизиғи кузатилди, бу ютилиш чизиғи асосида госсиполни миқдорини аниқлаш мумкин эмас. Циклнинг деформацион тебранишларига хос бўлган 1441 cm^{-1} и 1326 cm^{-1} соҳадаги ютилиш чизиқларига кўра, госсиполнинг ДАКМЦ билан бирикмасидаги ички- ва молекулалар аро боғлар нинг мавжудлиги ҳақида хулоса қилиш ва миқдорий баҳолаш мумкин.

Альдегид гуруҳлари ИҚ- ютилиш чизиқларига кўра бир томондан яримацетал ва ацетал боғларнинг ҳосил бўлиши билан ички ва молекулалараро ўзаро таъсирларни, бошқа томондан, эркин алдегид гуруҳларнинг гемдиолларгача гидратацияланишини тушунтириш мумкин. Бироқ яримацетал, ацетал гемдиол структуралар дастлабки альдегид и гидроксил функционал гуруҳлар билан динамик мувоанатда эканлиги эътиборга олинса, бу структураларнинг кучлироқ нуклеофилликка эга бўлган реагентлар билан ўзаро таъсири натижасида мувозанат яримацетал и ацетал табиатли янги структураларнинг шаклланиши томон силжийди.

ЦелАгрипнинг УБ спектрларида, спектрофотометр ёрдамида 220 нм дан 700 нмгача соҳаларда препаратнинг концентрация жиҳатидан тенг бўлган кислотали эритмасига нисбатан олинган қалинлиги 10 мм бўлган кюветадаги ишқорий эритмаси спектрида субстанция структурасини тавсифловчи (245±5) нм, (290±5) нм, (372±5) нм да ютилиш максимуми ва (225±5) нм, (260±5) нм ва (320±5) нмда ютилиш минимуми кузатилади.



ЦелАгрип субстанцияси ҳосил бўлиши УФ спектордаги юқорида қайд этилган λ ва тах асосида тасдиқланди

5-расм. Ютилиш УБ спектрлари: 1-НаКМЦ ва 2-ЦелАгрип

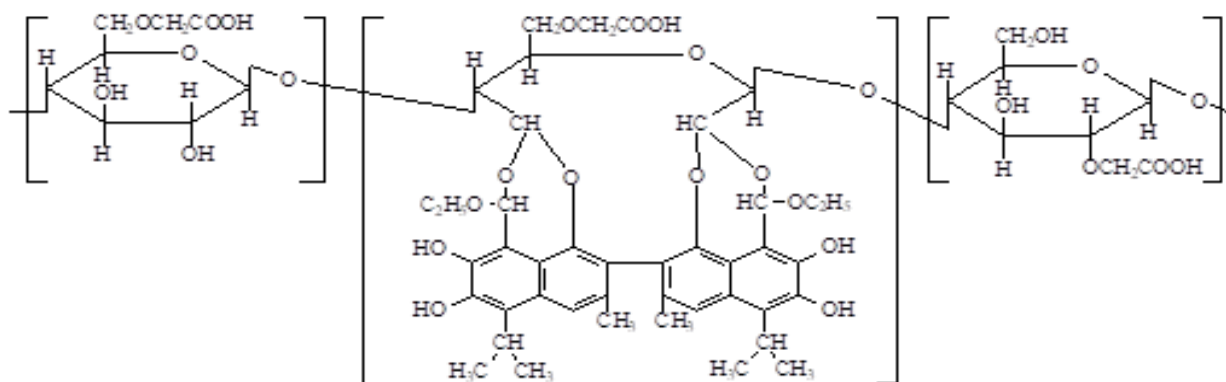
«ЦелАгрип» субстанциясининг тиббий биологик синовлари натижаларига кўра вирусга қарши фаоллик, ўткир ва сурункали токсиклик, мутогенлик, тератогенлик, аллергенлик ва бошқа тиббий -биологик хоссаларига кўра «ЦелАгрип» субстанциясини дори шаклини ишлаб чиқариш ва амалиётда қўллаш мумкинлиги аниқланди

Госсипол токсиклигини камайтириш ва йўналишли таъсир муддатни узайтириш имконини берувчи полимер шакилдаги ҳосилаларини синтез қилишнинг умумий технологияси ишлаб чиқилди ва кенг доирадаги вирусларга қарши фаолликка эга бўлган полимер асосли оригинал интерферон индуктори яратилди. Препарат интерферонни индуцирлаши ва қон айланиш тизимида терапевтик концентрацияда бир hafta мобайнида мавжудлиги кўрсатилди. «ЦелАгрип» ўткир токсикликка эга эмас ва организмда кумуляцияга учрамайди. Препаратнинг таблетка кўринишидаги дори шакли ишлаб чиқилди. Препаратнинг тиббий-биологик, клиникага қадар ва клиник синовлари ўтказилди.

ЦелАгрип препаратининг клиник тадқиқотлари ТТА аллергологияли ВОП терапияси кафедраси профессорлари Абдуллаев С.Ф. ва Бердыев У.Г. раҳбарликларида олиб борилди.

Илк бор госсиполнинг кам токсикли ва вирусга қарши фаолликка эга бўлган сувда эрувчан полимер модификациясини олиш имкониятлари тадқиқ этилди.

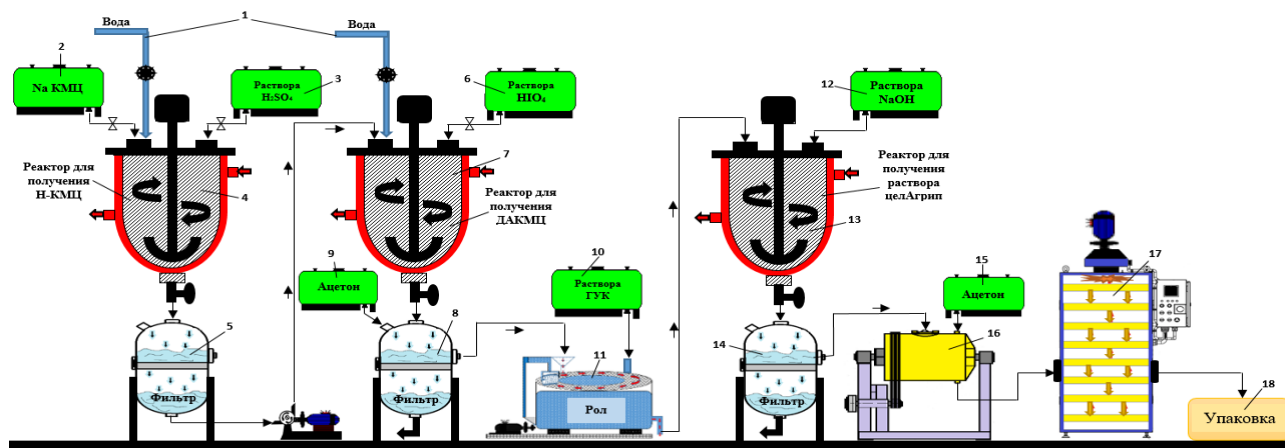
Полимер-ташувчи сифатида сувда эрувчан НаКМЦ, вирусга қарши фаолликка эга бўлган полифенол – госсипол –интерферон индуктори танлаб олинди.



Расм-6. ЦелАгрип субстанцияси структураси

КМЦ диалдегиди ва госсиполни кимёвий бириктириш орқали таркибида 3-5моль % боғланган госсипол тутган сополимернинг натрийли тузи : ((1→4)-6-О-карбоксиметил-β-D-глюкоза, (1→4)- β-D-глюкоза ва (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31 - пентаоксагептацикло /23,3,2,2/ дотриаконт - 1,3,5(28),6,8(27),9(18),10,12(17),13,15-декаен), олинди

Олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра таркибида 3-5моль % боғланган госсипол тутган вирусга қарши сувда эрувчан «ЦелАгрип» препаратининг полимер шаклини олиш технологияси ва зарурий меъёрий-техник хужжатлар тўплами ишлаб чиқилди. Вирусга қарши препаратнинг полимер шаклини олиш бўйича ишлаб чиқилган усул ва технология ЎЗР паенти билан ҳимояланган.



1. Сув учун ҳажм 2. Na КМЦ эритмаси 3. H₂SO₄ эритмаси 4. H-КМЦ ни олиш реактори 5. Элак ёрдамида филтрлаш 6. HIO₄ эритмаси 7. ДАКМЦ ни олиш реактори 8. Элак ёрдамида филтрлаш 9. Ацетон 10. ГСК эритмаси 11. ДАКМЦ ни ГСК эритмасида диспергациялаш учун ролл 12. NaOH эритмаси 13. ЦелАгрип эритмасини олиш учун реактор 14. Элак ёрдамида филтрлаш 15. Ацетон 16. Шарли тегирмон 17. Қуригич 18. Тайёр маҳсулот

7-расм. «ЦелАгрип» субстанциясини олишнинг технологик схемаси

«ЦелАгрип» препарата субстанциясини олиш жараёни куйидаги босқичлардан иборат: Хомашё ва материалларни тайёрлаш, НКМЦ-NaКМЦ ни олиш ва тозалаш, НКМЦ ни оксидлаш, ГУК билан ДАКМЦ ни бириктириш, филтрлаш ва қуриштириш, кадоклаш, тамғалаш

Тадқиқотлар натижалари асосида фармакопея мақоласи, «ЦелАгрип» препаратининг субстанцияси ва дори шаклини ишлаб чиқариш бўйича технологик регламент, «ЦелАгрип» препаратининг этикеткаси макети, қўллаш бўйича йўриқнома ишлаб чиқилган, келишилган ва тасдиқланган. «ЦелАгрип» препаратининг дори шакли «Радикс» ХИИЧК да ишлаб чиқарилган.

ХУЛОСА

«Полимер асосли вирусга қарши «ЦелАгрип» препаратининг синтези, хоссалари ва технологияси» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Танлаб оксидланиш жараёнида қўлланиладиган сувда эрувчан Na-КМЦ намуналари танланиб, карбоксиметилцеллюлоза диалдегиди олинди ва унинг асосида вирусли грипп ва ўткир респираторли ва вирус инфекцияларини (ЎРВИ) олдини олиш ва даволаш учун вирусга қарши ЦелАгрип препаратининг полимер шакли яратилди.

2. Оксидланиш маҳсулотларининг тузилиши ва физик-кимёвий хусусиятларини белгиловчи ҳамда яқуний маҳсулотнинг тиббий-биологик синовлари натижаларига таъсир кўрсатадиган биологик фаол компонентнинг миқдорини белгиловчи Na-карбоксиметилцеллюлозанинг алмашилиш ва полимерланиш даражаси ва танлаб оксидланиш даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилди.

3. Na- карбоксиметилцеллюлоза диалдегидларининг таркиби, тузилиши ва хоссалари замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида ўрганилди, ҳамда Na-КМЦ нинг токсикликнинг нисбатан кичик қийматларида терапевтик фаолликнинг юқори кўрсаткичларига эга бўлган полимер шаклли вирусга қарши препаратларни олиш имкониятини берувчи алмашилиш даражаси, полимерланиш даражаси ва периодат оксидланиш қийматлари аниқланди.

4. Биринчи марта диалдегидкарбоксиметилцеллюлоза билан кимёвий бириктириш орқали сувда эримайдиган табиий госсиполнинг сувда эрувчан полимер ҳосилаларини олиш имконияти кўрсатилди, мазкур жараёнда госсипол ва диалдегидкарбоксиметилцеллюлоза ўртасида ковалент ацетал боғ шаклланади. ИҚ- ва УБ- спектроскопия усуллари ёрдамида госсипол ва диалдегидкарбоксиметилцеллюлоза ўртасида ковалент ацетал боғ ҳосил бўлиши тасдиқланди.

5. Таркибида 3-5 моль% миқдорида боғланган госсипол тутган вирусга қарши сувда эрувчан «ЦелАгрип» препаратининг полимер шаклини ишлаб чиқариш технологияси ва зарурий меъёрий-техник ҳужжатлар тўплами ишлаб чиқилди. Яратилган вирусга қарши препаратнинг полимер шаклини ишлаб чиқариш усули ва технологияси ЎзР патенти билан ҳимояланган.

6. Полимер шаклли вирусга қарши препаратнинг клиник ва клиникагача бўлган синовлари олиб борилди ва олиб борилган тиббий-биологик синовлар натижалари асосида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги

ҳузуридаги Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш” давлат маркази томонидан вирусга қарши «ЦелАгрип» препаратнинг полимер шаклини саноат миқёсида ишлаб чиқаришга ва уни амалий тиббиётда вирусли грипп ва ЎРВИ ни олдини олиш ва даволашда вирусга қарши препарат сифатида қўллашга рухсат этилди ва перпартнинг этикеткамакети тасдиқланди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02.30.12.2019.К/ФМ/Т.36.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ И ФИЗИКИ ПОЛИМЕРОВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ФИЗИКИ ПОЛИМЕРОВ

АЗИЗОВА МАЛИКА АСКАРОВНА

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА
ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА «ЦЕЛАГРИП» НА
ПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЕ**

02.00.05 – Химия и технология целлюлозы и целлюлозно-бумажного производства

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

Ташкент –2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2018.2.PhD/K121.

Диссертация выполнена в Институте химии и физики полимеров.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (polchemphys.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Саримсаков Абдушкур Абдухалилович
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Кудышкин Валентин Олегович
доктор химических наук, профессор

Акмалова Гузал Юсуфовна
кандидат химических наук, доцент

Ведущая организация:

Наманганский Государственный Университет

Защита диссертации состоится «11» марта 2022 г. в 14.00 часов на заседании Научного совета DSc. 02/30.12.2019.K/FM/T.36.01 при Институте химии и физики полимеров по адресу: 100128, г. Ташкент, ул. Абдулла Кадыри, 76. Тел. (99871) 241-85-94; факс: (99871) 241-26-61, e-mail: polymer@academy.uz

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии и физики полимеров за № 29 (Адрес: 100128, г. Ташкент, ул. Абдулла Кадыри 76, Тел. (99871) 241-85-94)

Автореферат диссертации разослан «28» 02 2022 года.
(протокол рассылки № 2 от 28.02 2022 года).



С.Ш.Рашидова
Председатель разового Научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.х.н., профессор, академик

М.М.Усманова
Учёный секретарь разового Научного совета по
присуждению учёных степеней,
к.х.н., старший научный сотрудник

Н.Р.Вохидова
Заместитель председателя разового Научного
семинара при Научном совете по присуждению
учёных степеней,
д.х.н., старший научный сотрудник

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире увеличивается потребность на биологически активные, преимущественно водорастворимые полимерные формы лекарственных средств. В данном направлении большое значение имеет создание способов синтеза, разработка технологии получения и внедрение в практику противовирусных лекарственных средств нового поколения на основе природных полимеров, в частности производных целлюлозы и госсипола.

В настоящее время в мире проводятся фундаментальные и прикладные исследования, посвященные синтезу противовирусных препаратов посредством регулирования факторов, влияющих на условия реакции с учетом молекулярных и физико-химических свойств природных полимеров (целлюлозы, хитина, хитозана и их производных) и биологически активных веществ. В связи с этим, синтез полимерных форм новых, биологически активных, водорастворимых лекарственных средств на основе производных целлюлозы и полифенолов, исследование их структурных, физико-химических и медико-биологических свойств, является актуальной задачей.

В Республике в направлении получения новых лекарственных средств на основе местного сырья ведутся широкомасштабные работы по организации научных исследований на высоком уровне, а также развитие отечественной фармацевтической отрасли, которая позволяет достигнуть важные результаты в создании новых полимерных форм лекарственных средств. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹, Концепции развития науки до 2030 года² намечены задачи по «...повышению производства фармацевтической продукции...». В связи с этим, являются актуальными исследования, направленные на получение водорастворимых полимерных производных на основе карбоксиметилцеллюлозы и госсипола, выявление закономерностей данного процесса и путей управления процессом синтеза, а также создание лекарственных препаративных форм индуктора интерферона, на их основе.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных Постановлениями Президента Республики Узбекистан №ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», №ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан» и Указом Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии в республике. Данное исследование выполнено в

¹Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

²Указ Президента Республики Узбекистан УП-6097 от 29 октября 2020 года «Об утверждении Концепции развития науки до 2030 года».

соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий в Республики Узбекистан по разделам: VI.«Медицина и фармакология» и VII.«Химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Во многих странах мира проводятся исследования, направленные на создание полимерных форм новых, эффективных препаратов, обладающих противовирусным противовоспалительным и гепатозащитным действием. В направлении создания и применения природных и рекомбинатных интерферонов, обладающих противовирусным действием, синтезом полимерных форм лекарственных средств для профилактики и лечения вирусных заболеваний G. L. Zhang, Metodiev Z.A., Boruvkova K., Zeenat M.A., Lisa J. Mauer и ряд других школ внесли существенный вклад. В области создания и исследования закономерностей формирования полимерных лекарственных средств и создания препаратов на основе растительного сырья, обладающими индуцирующими свойствами интерферона существенный вклад внесли М.И. Штильман, А.В. Подкорытова, С.В. Немцев, В.Н. Кряжев, Г.А. Петропавловский, М.В. Прокофьева, Л.С. Гальбрайт, В.Г. Нестеренко, А.П. А.А. Долгова, И.С.Круппа.

В развитии этих направлений в нашей республике заметный вклад внесли академики С.Ш. Рашидова, Тураев А.С., профессора Ш.Н. Нажмуддинов, Сарымсаков А.А., Г. Рахманбердиев, Акбаров Х.И., доктора наук Атаханов А.А., Юнусов Х.Э. и другие ученые исследованиями, направленными на синтез медицинских препаратов, создание биоразлагаемых, биорастворимых полимерных лекарственных средств и использование их в медицинской практике.

До сих пор в литературе приводится недостаточно научных исследований, направленных на синтез и разработку технологии получения нетоксичных полимерных лекарственных средств, содержащих биологически активные вещества, непосредственно влияющие на размножение и развитие вирусов в организме. Проведение в работе фундаментальные и прикладные исследования в данном направлении выявляет перспективу создания нового поколения лекарственных средств на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) и полимерного биологического активного вещества, со свойствами индуктора интерферона пролонгирован действия, постоянством терапевтической дозы, сниженными побочными действиями индуцирующего интерферона, обладающих противовирусным действием.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научного исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ фундаментальных и прикладных проектов Института химии и физики полимеров АН РУз по теме: ИДФ-2 «Разработка технологии, НТД и освоение опытно-промышленного производства субстанции и лекарственной формы препарата «ЦелАгрип» для профилактики и лечения вирусного гриппа» (2007-2011 гг); А6-055 «Разработка технологии и освоение

промышленного производство различных марок КМЦ из хлопковой целлюлозы, линта и продуктов его переработки» (2006-2008 гг);

Целью исследования является разработка способа синтеза противовирусного препарата «ЦелАгрип» на основе госсипола и NaКМЦ, установление химической структуры, определение физико-химических и медико-биологических свойств, а также разработка технологии его получения.

Задачи исследования:

- выбор образцов водорастворимой Na-КМЦ с различными значениями СЗ и СП для использования при избирательном окислении йодной кислотой с получением диальдегида карбоксиметилцеллюлозы (ДАКМЦ);

- исследование взаимосвязи между степенью замещения и степенью избирательного окисления Na- КМЦ;

- изучение состава, структуры и свойств ДАКМЦ;

- синтез полимерных водорастворимых производных природного полифенола-госсипола посредством химического присоединения ДАКМЦ;

- разработка способа и технологии получения полимерной формы противовирусного водорастворимого препарата «ЦелАгрип», содержащего в своем составе госсипол;

- проведение доклинических и клинических испытаний полимерной формы противовирусного препарата для профилактики и лечения вирусного гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

Объекты исследования - является водорастворимая Na-КМЦ со степенью замещения $СЗ=0,61$ и $0,80$, степенью полимеризации СП=550 и 750, госсиполуксусная кислота, препарат «ЦелАгрип»

Предмет исследования –изучениеспособов синтеза водорастворимых производных природного госсипола и Na-КМЦ, определение их структуры, физико-химических свойств, получение субстанции и лекарственной формы препарата «ЦелАгрип», исследование условий технологии производства, контроля качества и разработка технологии производства препарата.

Методы исследования. В настоящей работе использованы следующие методы исследований: ИК, УФ спектроскопия, рентгеноструктурный анализ атомно-силовая микроскопия (АСМ) и другие аналитические и физико-химические методы исследований.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые получено лекарственное средство, имеющее высокую активность для профилактики и лечения вирусного гриппа и острых респираторных вирусных инфекций на основе водорастворимых производных полисахаридов и биологически активного госсипола;

впервые установлено оптимальное содержание биологически активного госсипола в составе синтезированного лекарственного средства и определены физико-химические и медико-биологические показатели субстанции;

впервые разработаны способ и технология получения субстанции и лекарственной формы для лечения и профилактики вирусного гриппа и ОРВИ;

впервые определена на экспериментальных животных противовирусная активность и проведены клинические испытания субстанции ЦелАгрип против вирусного гриппа и ОРВИ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены оптимальные условия синтеза и состав субстанции препарата «ЦелАгрип», разработаны лабораторный регламент получения и Фармакопейная статья, изучены медико-биологические свойства препарата «ЦелАгрип».

разработана технология производства и осуществлен выпуск опытных партий субстанции полимерной формы индуктора интерферона с противовирусной активностью.

проведены доклинические и клинические испытания лекарственной формы препарата и проведена регистрация нормативно технической документации в Фармакопейном комитете ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» для освоения опытно-промышленного производства оригинальной полимерной модификации индуктора интерферона с противовирусной активностью.

Достоверность результатов исследования. Экспериментальные результаты по синтезу и исследованию физико-химических, медико-биологических свойств полимерного лекарственного средства установлены с применением современных физико-химических методов. Подтверждением достоверности полученных научно-практических результатов являются публикации в рецензируемых журналах, обсуждение результатов работы на республиканских и международных научных конференциях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследований заключается в исследовании закономерностей полимерных модификаций госсипола, способствующих получению его водорастворимых форм, изучении процесса периодатного, избирательного окисления Na-КМЦ различной степени замещения и установлении зависимости между степенью замещения и степенью окисления КМЦ, установлении условий химического взаимодействия ДАКМЦ с госсиполом с получением водорастворимых полимерных модификаций различного состава, определении корреляций между структурой, химическими свойствами и их биологической активностью.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке технологии и освоении производства новой пролонгированной полимерной формы лекарства для профилактики и лечения вирусного гриппа и ОРВИ.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов исследований проведенных по синтезу, свойств и технологии противовирусного препарата «ЦелАгрип»:

Получен патент Агентства Интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (№ IAP 0481103.02.2010 г) на изобретение способа получения субстанции препарата «ЦелАгрип». В результате появилась возможность получения субстанции «ЦелАгрип».

Зарегистрирована фармакопейная статья которая в Фармакопейном комитете ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» ФС 42 Уз -1554-2021 с 29.09.2021. Разработан и утвержден технологический регламент на получение субстанции «ЦелАгрип». Данные нормативные документы дали возможность контролировать качество продукта и технологические процессы.

Технология получения лекарственной формы на основе субстанции «ЦелАгрип» внедрена в ЧНПП «Радикс» (свидетельство ЧНПП «Радикс» №7677 от 20 января 2010 года). Внедрение данной технологии дало возможность производства нового противовирусного лекарственного препарата на основе местного сырья.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на 5 международных и 10 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 1 патент Республики Узбекистан на изобретение, 5 статей, в том числе 2 в Республиканских, 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении приводится актуальность и востребованность темы диссертации, обоснованность соответствия с приоритетными направлениями развития науки и технологии в Узбекистане. Приведена короткая информация о проводимых исследованиях за рубежом и состоянии изучения проблемы по теме. Представлена цель и задачи, объекты и предмет исследования, изложена научная новизна и практическая значимость результатов, дана информация о применении результатов исследований, структуре диссертации и опубликованных работах.

В первой главе диссертации «**Полимерные формы лекарственных средств. Синтез, структура противовирусных полимерных лекарственных препаратов**» предоставлен анализ обзора литературы, касающихся полимерных форм противовирусных препаратов, индукторов интерферона с противовирусной активностью, применения в медицинской практике индукторов эндогенного интерферона, о полимерных формах противовирусных лекарственных препаратах, разрабатываемых и применяемых в медицинской практике и информация гидролизуемых и биоразлагаемых полимерных формах лекарственных средств, а также информация о избирательном окислении полисахаридов с целью их функционализации.

Во второй главе диссертации «**Методы синтеза и исследования препарата «ЦелАгрип»**» представлена информация о характеристиках исходных реагентов и веществ, методиках оценки качества Na-КМЦ, методики получения H-КМЦ и окисления её до диальдегид карбоксиметилцеллюлозы (ДАКМЦ). Также представлена методика получения субстанции «ЦелАгрип» на основе ДАКМЦ и полифенола-госсипол уксусной кислоты и методы анализа субстанции «ЦелАгрип».

В третьей главе диссертации «**Синтез, структура и физико-химические свойства полимерной формы противовирусного препарата «ЦелАгрип»**» приведены данные экспериментальных исследований по выбору полимерной основы для получения полимерной формы противовирусного препарата «ЦелАгрип». Особое место среди полимерных носителей природного происхождения занимают производные целлюлозы, которые являются одним из наиболее распространённых биополимеров. Однако, к недостаткам целлюлозы относятся неподверженность её биоразложению в организме. Поэтому, в качестве полимера-носителя в данной диссертационной работе была выбрана биоразлагаемая форма органотропного, нетоксичного производного целлюлозы-водорастворимая натрий КМЦ.

В качестве исходного продукта в настоящей работе была использована техническая Na-КМЦ различной СЗ и СП. Динамика процессов частичной этерификации дает представление о реакционной неоднородности целлюлозы, о надмолекулярной структуре, ее изменении в ходе реакции, что можно связать с типом реакции, и со свойствами ее продукта. В таблице показаны качественные показатели образцов Na-КМЦ.

Таблица 1

Качественные показатели образцов Na-КМЦ

№	Техническая КМЦ				
	СЗ	СП	Содержание основного вещества	pH 1 % раствора	Растворимость
1	0,61	750	49,6	10,8	98,2
2	0,52	560	50,2	11,2	91,4
3	0,68	870	52,1	10,4	96,0
4	0,98	570	53,0	9,7	95,8
5	1,14	480	57,0	9,8	97,5
6	0,77	350	77,0	8,7	97,5
7	0,80	550	55,7	10,5	100,0

Из таблицы были выбраны две марки водорастворимой очищенной Na-КМЦ и изучены их качественные показатели. Выбранные марки Na-КМЦ различной степенью замещения (СЗ) 0,61 и 0,80 и степенью полимеризации

(СП)550 и 750, были использованы в качестве основы для периодатного окисления и получения полимерных форм лекарственных средств.

Выявлена возможность получения очищенной КМЦ. Для повышения эффективности процесса очистки Na- КМЦ, она была переведена в Н-КМЦ форму посредством её обработки водными растворами минеральных кислот. Для функционализации макромолекул КМЦ выбран способ избирательного окисления свободных гликолевых групп ангидроглюкозных единиц макромолекулы КМЦ посредством йодной кислоты.

Периодатное окисление свободных гликолевых групп проводилось как в водных растворах Na КМЦ, так и в водной среде, в гомогенных условиях изучен процесс окисления. Однако данный способ трудоёмок, в нём используется большое количество осадителя-ацетон диальдегида КМЦ, выход целевого продукта снижается из-за частичного растворения низкомолекулярных фракций диальдегида в смеси водно-органических систем осадителя.

Комплексные исследования избирательного окисления Na-КМЦ йодной кислотой в растворе. Результаты изменения степеней окисления, замещения и полимеризации Na-КМЦ в 2% водных растворах при гомогенном избирательном окислении представлены в таблице 2.

Таблица 2

Изменения степеней окисления, замещения и полимеризации Na-КМЦ в 2% водных растворах при гомогенном избирательном окислении

(Концентрация водных растворов Na-КМЦ– 2 масс%, концентрация раствора йодной кислоты- 0,1М; температура – 25±1°С; время окисления– 4 часа)

№	Исходная Na-КМЦ		Периодатно-окисленная Na-КМЦ		Степень окисления Na-КМЦ		Степень окисления по расходу переодат иона
	СЗ	СП	СЗ	СП	Йодометрическое титрование	По реакции с гидроксиламином	
1	0,50	700	0,54	450	0,30	0,31	0,41
2	0,50	700	0,56	220	0,41	0,39	0,39
3	0,61	750	0,60	420	0,38	0,38	0,34
4	0,61	750	0,61	430	0,37	0,37	0,35
5	0,75	680	0,78	530	0,25	0,27	0,29
6	0,75	680	0,76	190	0,27	0,29	0,27
7	0,80	550	0,89	580	0,33	0,18	0,20
8	0,80	550	0,87	180	0,32	0,19	0,21

Как видно из таблицы 2, с увеличением СЗ Na-КМЦ наблюдается снижение степени окисления, что объясняется уменьшением содержания

свободных гликолевых групп в глюкопиранозных звеньях Na-КМЦ в положении С₂ и С₃. Побочной реакцией, протекающей в процессе окисления Na-КМЦ, является гидролиз макромолекул, приводящий к снижению молекулярной массы. Установлено, что наряду с гидролизом макромолекул протекает ещё одна побочная реакция–последующее окисление формирующихся альдегидных групп до карбоксильных, что подтверждается увеличением значений СЗ в окисленных образцах Na-КМЦ.

Известно, что при периодатном окислении простого эфира целлюлозы Na-карбоксиметилцеллюлозы, за счет избирательного разрыва незамещенных глюкопиранозных колец, содержащих свободные гликолевые группировки в положении С₂ - С₃, образуются их диальдегидные производные. Наличие периодатно окисленных Na - КМЦ диальдегидных и гидроксильных функциональных групп способствует самопроизвольному протеканию внутри – и межмолекулярных химических превращений с образованием полуацетальных и ацетальных связей в процессе их сушки при высоких (80-100 °С) температурах. При окислении Н-КМЦ раствором йодной кислоты и зависимости от степени замещения и степени полимеризации получены образцы ДАКМЦ, содержащие от 23 до 38 моль% альдегидных групп.

Таблица 3

Изменение степени окисления в зависимости от СП и СЗ исходной Н-КМЦ в гетерогенных условиях

№	Н-КМЦ		Концентрация йодной кислоты, %	Время окисления, час	ДАКМЦ	
	СЗ	СП			Степень окисления моль, %	Степень полимеризации
1	0,61	750	5	24	38	76
			10		37	70
2	0,61	750	5	12	35	55
			10		30	58
3	0,80	550	5	24	23	41
			10		22	38
4	0,80	550	5	12	27	45
			10		28	40

Как видно из таблицы-3 степень окисления Н-КМЦ зависит от концентрации периодатной кислоты и времени окисления. При этом наблюдается существенное снижение СП исходной НКМЦ за счёт её окислительной деструкции. Установлено, что значения степени окисления НКМЦ – 38 и 23 моль%, являются предельными значениями окисления всех свободных гликолевых групп исходной Н-КМЦ.

Процесс избирательного окисления Н-КМЦ проводили во влажном состоянии водным раствором периодат кислоты с концентрацией 0,1 М при модуле 1:10, при температуре $25\pm 1^\circ\text{C}$ в течении 24- 48 часов.

Псевдогомогенное окисление Н-КМЦ технологически достаточноэффективный простой процесс. Продукт окисления нерастворим в среде окислителя и не требует использования осадителя. Единственный недостаток гетерогенного способа окисления Н-КМЦ – длительность процесса окисления. Поэтому в экспериментах в качестве объекта периодатного окисления использованы образцы Н-КМЦ с различными СЗ и СП, полученные путём обработки недорогих технических марок Na-КМЦ, где содержание последнего находилось в пределах 48-52%. Для получения Н-КМЦ технические марки обработаны в водных растворах 20% серной кислоты при модуле 1:10, температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$, в течении 4 часов. Полученную Н-КМЦ промывали водой от сопутствующих солей и избытка серной кислоты.

Необходимость периодатного окисления Н-КМЦ во влажном состоянии объясняется тем, что при ее сушке протекает самопроизвольная реакция с образованием межмолекулярных сложноэфирных связей по следующему уравнению (рис.1):

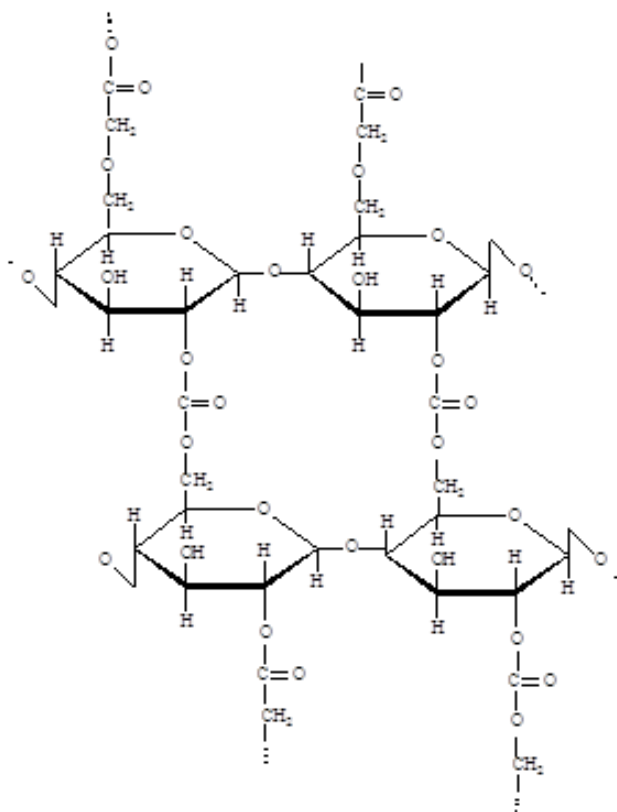


Рис1. Сшитая структура Н-КМЦ

Поэтому далее проведены исследования периодатного окисления Н-КМЦ при гетерогенных условиях, результаты которых представлены в таблице 4.

Таблица 4

Изменение степеней избирательного окисления, замещения и полимеризации Н-КМЦ в суспензионной среде при гетерогенном избирательном окислении

№	Исходная Н-КМЦ		Периодатно-окисленная Н-КМЦ		Степень окисления Н-КМЦ		Степень окисления по расходу периодат иона
	СЗ	СП	СЗ	СП	Йодометрическое титрование	По реакции с гидроксил-амином	
1	0,50	750	0,50	290	0,35	0,34	0,38
2	0,50	270	0,51	160	0,39	0,38	0,36
3	0,61	750	0,65	380	0,38	0,36	0,36
4	0,61	550	0,65	130	0,38	0,37	0,35
5	0,75	680	0,75	280	0,13	0,22	0,24
6	0,75	250	0,76	140	0,15	0,24	0,26
7	0,80	550	0,85	220	0,23	0,22	0,24
8	0,80	550	0,86	290	0,23	0,21	0,24

(Модуль Н-КМЦ : 0,1 М, раствор периодатной кислоты 1:10, температура $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$; время окисления – 72 часа)

Как видно из таблицы 4, при гетерогенном окислении Н-КМЦ значения ее СЗ и СП практически не меняются. При этом значения степени окисления гликолевых групп в глюкопиранозных звеньях Н-КМЦ в положении С₂ и С₃ ниже, чем при окислении На-КМЦ в гомогенных условиях.

Важным моментом при потенциометрическом титровании Н-КМЦ раствором щелочи и определении точки эквивалентности является буферная ёмкость На-КМЦ.

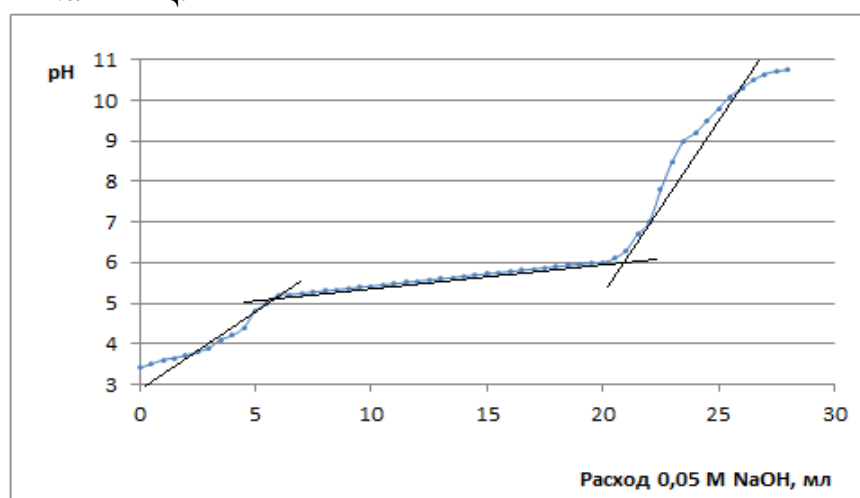


Рис.2. Кривая потенциометрического титрования НКМЦ для определения точки эквивалентности СЗ=0.80, СП= 550

В связи с этим потенциометрическое титрование Н-КМЦ с $SZ = 0,80$, $SP = 550$ проводили 0,05 М раствором NaOH, результаты которых представлены на рис 2.

Были проведены ИК-спектроскопические исследования ДАКМЦ, ДАНКМЦ как видно из рис.3. в ИК спектре исходной ДАКМЦ присутствует характеристическая полоса поглощения валентных колебаний карбонила альдегидных групп в области 1640 см^{-1} , однако использовать эту слабую полосу для количественного определения альдегидных групп в полимере не представляется возможным, так как она накладывается на полосу поглощения карбоксильной группы Na-КМЦ.

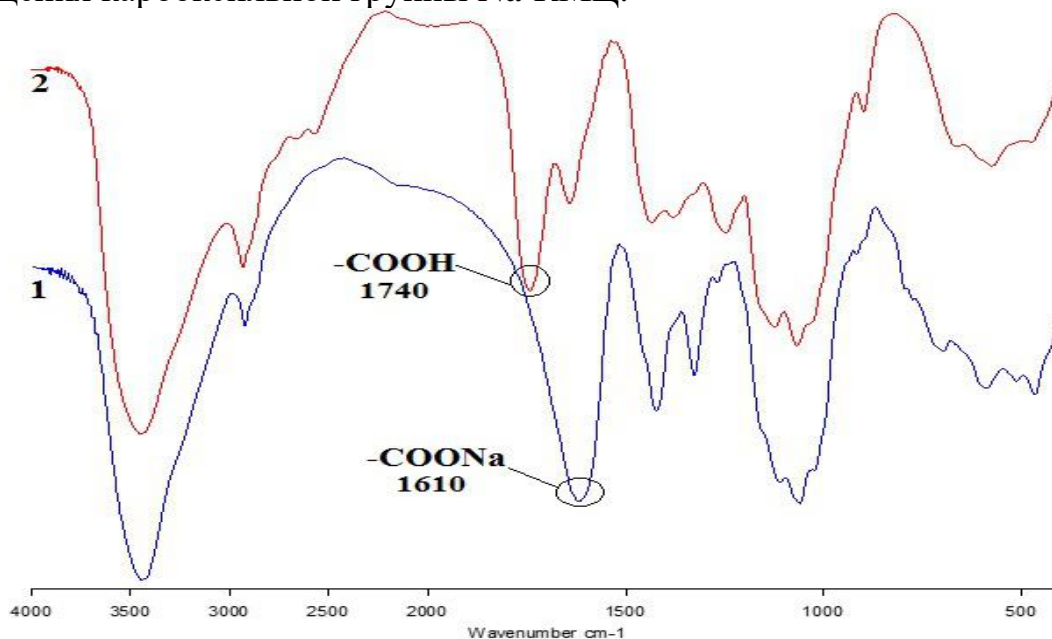
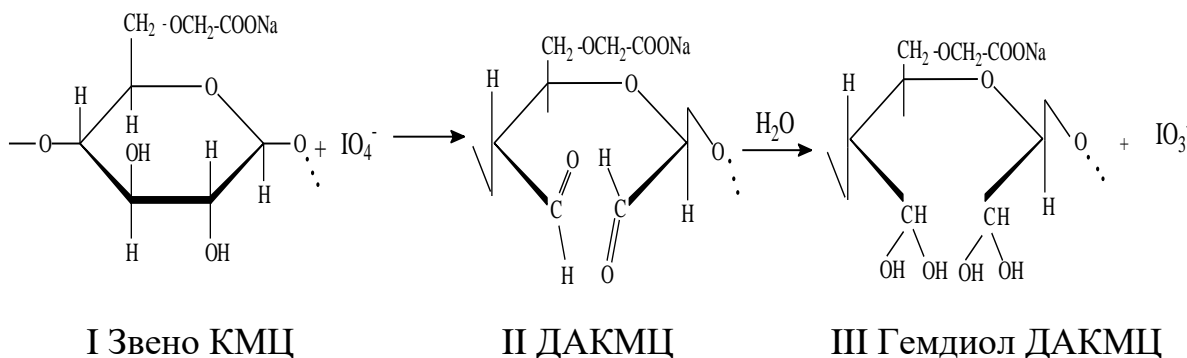


Рис. 3. ИК спектры: 1. ДАКМЦ 2. ДАНКМЦ

В результате анализа спектров ДАКМЦ и ДАНКМЦ в качестве аналитических полос были выбраны пики 1610 см^{-1} , относящиеся к колебаниям $-\text{COO}^-$ а также полоса поглощения COOH группы при 1740 см^{-1} .

Известно, что при избирательном периодатном окислении Na-КМЦ необратимо разрываются глюкопиранозные кольца элементарных звеньев, содержащих свободные гликолевые группы в положении C_2 и C_3 образованием двух альдегидных групп по следующей схеме



Образующиеся диальдегидные звенья КМЦ при наличии воды быстро переходят в гемдиольную структуру III, которой присущи еще несколько структур, и равновесие ДАКМЦ ↔ гемдиол смещается полностью вправо, что подтверждается отсутствием в ИК-спектрах ДАКМЦ полос поглощения карбонильных групп в области 1640 см^{-1} .

На рис 4. приведены результаты сравнительного анализа колебательных спектров исходной ДАКМЦ и ЦелАгрип. ИК-Фурье спектр дает представление о различных функциональных возможностях образцов и четко помогает различать различные образцы.

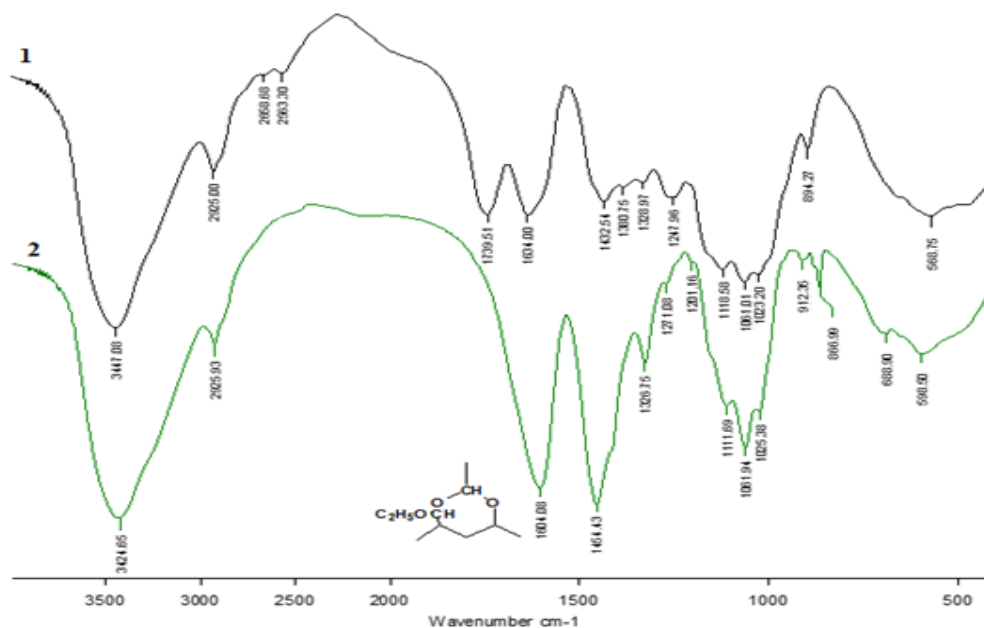


Рис.4. ИК-Фурье спектры 1-ГУК., 2-ЦелАгрип.

В ИК-спектре ДАКМЦ наблюдаются основные характерные полосы поглощения при $3400\text{--}3000$, 2918 , 2879 , 1637 , 1432 , 1377 , 1243 , 1119 , 1062 и 895 см^{-1} , но при этом в дополнение к этим пикам был обнаружен пик при 1739 см^{-1} соответствующий альдегидной группе $\text{C}=\text{O}$, образующейся при разрыве кольца.

В ИК-спектрах ЦелАгрипа наблюдается интенсивная полоса поглощения при 1604 см^{-1} , соответствующая сумме поглощений карбонила альдегидной группы и карбоксила полимера-носителя, по которым трудно количественное определение госсипола. Внутри – и межмолекулярных взаимодействиях госсипола с ДАКМЦ и количественной оценке можно получить по полосам поглощения при 1441 см^{-1} и 1326 см^{-1} , относящихся к деформационным колебаниям цикла связанного госсипола.

Как видно из рис.4. наличие в ИК- спектрах полос поглощения альдегидных групп можно объяснить внутри – и межмолекулярными взаимодействиями с образованием полуацетальных и ацетальных связей с одной стороны и гидратацией свободных альдегидных групп до гемдиолов с

другой стороны. Однако, если иметь в виду, что полуацетальные, ацетальные гемдиоловые структуры находятся в динамическом равновесии с исходными альдегидными и гидроксильными функциональными группами, при взаимодействии этих структур с более сильными нуклеофильными реагентами, равновесие смещается влево с освобождением новых структур полуацетальной и ацетальной природы.

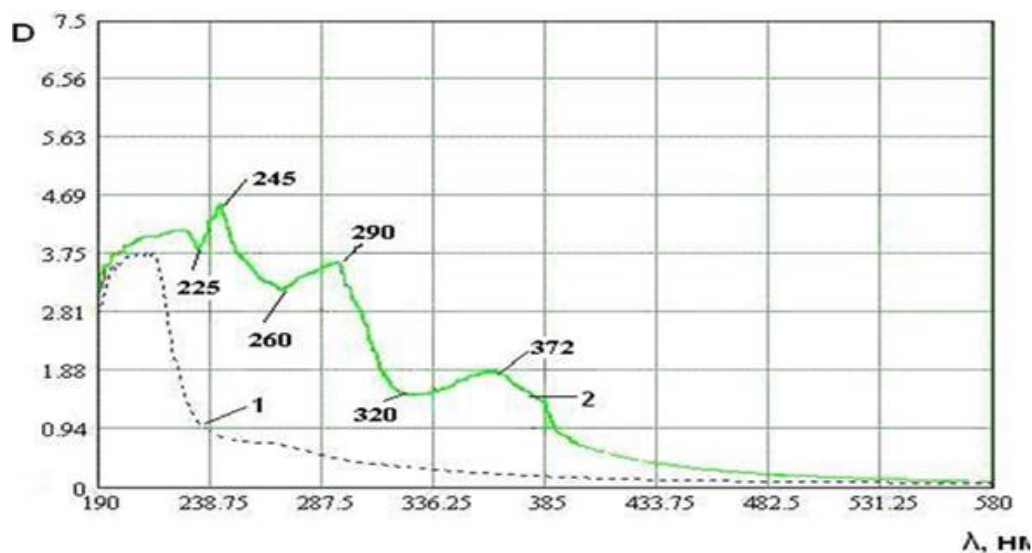


Рис.5. УФ спектр поглощения 1-КМЦ и 2-ЦелАгрип

При проведении УФ спектроскопические исследование ЦелАгрип получены следующие результаты на УФ спектре щелочного раствора препарата, снятый на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно кислого раствора препарата равной концентрации в области от 220 нм до 700 нм, появляются максимумы поглощения при (245 ± 5) нм, (290 ± 5) нм, (372 ± 5) нм и минимумы поглощения при (225 ± 5) нм, (260 ± 5) нм и (320 ± 5) нм, характеризующие структуру субстанции ЦелАгрип.

Проведены медико-биологические испытания препарата ЦелАгрип. На основании результатов медико-биологических испытаний субстанции «ЦелАгрип» по показателям специфической противовирусной активности, острой и хронической токсичности, канцерогенности, мутагенности, тератогенности, аллергенности и другим медико-биологическим свойствам установлена возможность применения субстанции «ЦелАгрип» для разработки её лекарственной формы

Впервые проведены исследования возможности получения полимерных модификаций госсипола, растворимых в воде, обладающих низкой токсичностью и выраженной противовирусной активностью.

В качестве полимера-носителя выбрана водорастворимая NaКМЦ, а в качестве противовирусного препарата- природный полифенол – госсипол – индуктор интерферона с противовирусной активностью.

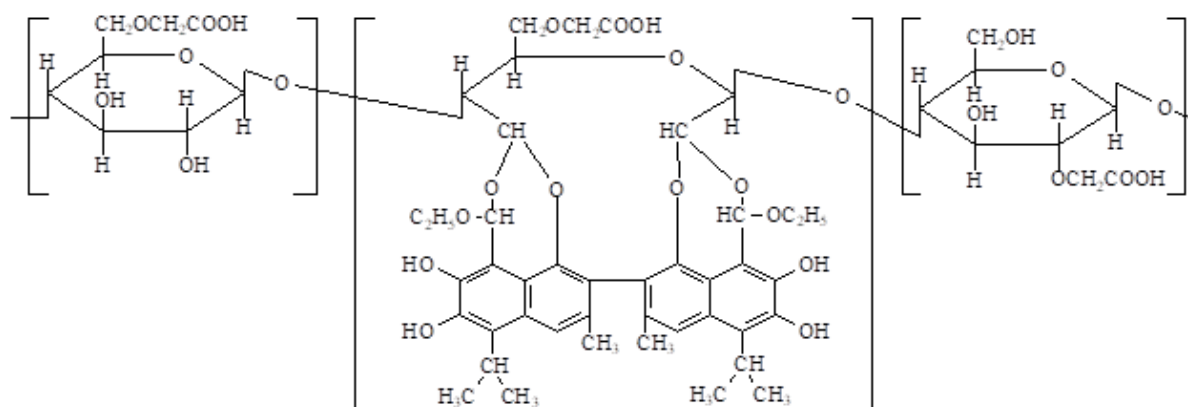


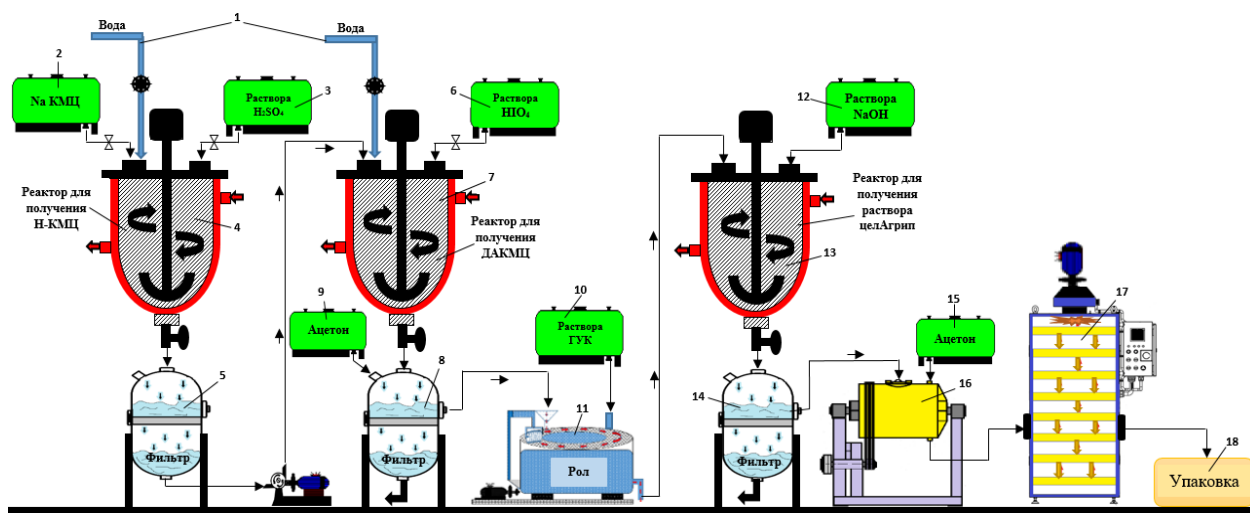
Рис 6. Структурная формула субстанции «ЦелАгрип».

Полученные результаты позволили составить структурную формулу субстанции ЦелАгрип (рис.6). Посредством химического взаимодействия диальдегида КМЦ и госсипола, получена натриевая соль сополимера ((1→4)-6-О-карбоксиметил-β-D-глюкозы, (1→4)-β-D-глюкозы и (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагептацикло/23,3,2,2/дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27),9(18),10,12(17),13,15-декаена), содержащая 3-5моль % связанного госсипола.

Таким образом разработана общая технология синтеза полимерных производных госсипола, позволяющая снизить токсичность и увеличить продолжительность и направленность действия и создан оригинальный полимерный водорастворимый индуктор интерферона, обладающий противовирусной активностью против широкого круга вирусов в частности для профилактики и лечения вирусного гриппа и ОРВИ. Препарат индуцирует поздний интерферон и циркулирует в кровотоке на терапевтическом уровне в течении одной недели. Он не обладает острой хронической токсичностью и не кумулируется в организме. Разработана лекарственная форма препарата в виде таблеток. Медико-биологические, доклинические испытания препарата: доклинические испытания препарата ЦелАгрип в Узбекистане проведены в НИИ Вирусологии МЗ РУз под руководством д.м.н., профессора Э.И. Мусабаева, Институте иммунологии АН РУз под руководством профессора Ариповой Т.У. и руководителем Национального центра гриппа к.м.н. Р.А. Рахимовым.

Клинические исследования препарата ЦелАгрип выполнены на кафедре ВОП терапии с аллергологией ТМА под руководством профессоров Абдуллаева С.Ф. и Бердыева У.Г.

По результатам проведенных исследований разработана технология производства полимерной формы противовирусного водорастворимого препарата «ЦелАгрип», содержащего 3-5 моль% связанного госсипола и пакет необходимой нормативно технической документации. Разработанные способ и технология производства полимерной формы противовирусного препарата защищены патентом РУз. Технология производства субстанции «ЦелАгрип» представлена на рис.7.



1. Ёмкость для воды 2. Раствор Na КМЦ 3. Раствор H_2SO_4 4. Реактор для получения Н-КМЦ 5. Фильтрация на сите 6. Раствор HIO_4 7. Реактор для получения ДАКМЦ 8. Фильтрация на сите 9. Ацетон 10. Раствор ГУК 11. Ролл для диспергации ДАКМЦ в растворе ГУК 12. Раствор NaOH 13. Реактор для получения раствора ЦелАгрип 14. Фильтрация на сите 15. Ацетон 16. Шаровая мельница 17. Сушка 18. Готовой продукт

Рис 7. Технологическая схема производства «ЦелАгрип»

Процесс получения субстанции препарата «ЦелАгрип»- включает в себя следующие операции. Подготовка сырья и материалов, получение и очистка НКМЦ-NaКМЦ, окисление НКМЦ, сочетание окисленной ДАКМЦ с ГУК, фильтрация и сушка, упаковка, маркировка.

По результатам исследований разработаны, согласованы и утверждены фармакопейная статья, макет этикетки, технологические регламенты на производства субстанции и лекарственной формы препарата «ЦелАгрип» и инструкция по применению препарата. Лекарственная форма препарата «ЦелАгрип» производится в ЧНПП «Радикс»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по теме «Синтез, свойства и технология производства противовирусного препарата «ЦелАгрип» на полимерной основе» представлены следующие выводы:

1. Осуществлен выбор образцов водорастворимой Na-КМЦ, используемой при избирательном окислении с получением диальдегида карбоксиметилцеллюлозы и на её основе полимерной формы противовирусного препарата ЦелАгрип для профилактики и лечения вирусного гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

2. Исследована взаимосвязь между степенью замещения и степенью избирательного окисления Na- карбоксиметилцеллюлозы, определяющая структуры и физико-химические свойства продуктов окисления и регламентирующая содержание биологически активного

компонента, ответственного за результаты медико-биологических испытаний конечного продукта.

3. Исследованы состав, структура и свойства диальдегидов На-карбоксиметилцеллюлозы современными физико-химическими методами и выбраны значения степени замещения, степени их полимеризации Na-КМЦ и значения степени их периодатного окисления, способствующие получению полимерных форм противовирусных препаратов с высокими показателями терапевтической активности при относительно низких значениях токсичности.

4. Впервые показана возможность получения полимерных водорастворимых производных природного водонерастворимого госсипола посредством химического присоединения с диальдегидкарбоксиметилцеллюлозой, где формируется ковалентная ацетальная связь между ГУК и ДАКМЦ. Посредством ИК, УФИ ЯМР спектроскопии подтверждено формирование межмолекулярной ковалентной ацетальной связи между ГУК и ДАКМЦ.

5. Разработана технология производства полимерной формы противовирусного водорастворимого препарата «ЦелАгрип», содержащего 3-5 моль% связанного госсипола, и разработан пакет необходимой нормативно технической документации. Разработанный способ и технология производства полимерной формы противовирусного препарата защищены патентом РУз.

6. Проведены доклинические и клинические испытания полимерной формы противовирусного препарата и на основании результатов медико-биологических испытаний Центром при Агентстве по развитию фармацевтической отрасли ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» полимерная форма противовирусного препарата «ЦелАгрип» (SelAgrip) разрешена к промышленному производству, и применению в практической медицине в качестве противовирусного препарата для профилактики и лечения вирусного гриппа и ОРВИ, утвержден макет этикетки препарата.

**ONCE-ONLY SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREES DSc.02.30.12.2019.K/FM/T.36.01
AT THE INSTITUTE OF POLYMER CHEMISTRY AND PHYSICS**

INSTITUTE OF POLYMER CHEMISTRY AND PHYSICS

AZIZOVA MALIKA ASKAROVNA

**SYNTHESIS, PROPERTIES AND PRODUCTION TECHNOLOGY OF
POLYMER BASIS ANTI-VIRAL PREPARATION OF "CELAGRIP"**

02.00.05 – Chemistry and technology of cellulose and cellulose-paper production

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

Tashkent – 2022

Subject of dissertation of the doctor of philosophy (PhD) is registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan № B2018.2.PhD/K121.

The dissertation was carried out at the Institute of Polymer Chemistry and Physics.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is placed on the website of the Scientific Council (polchemphys.uz) and on the website of “ZiyoNET” information-educational portal (www.ziynet.uz.)

Scientific supervisor:

AbdushkurSarymsakov
Doctor of Technical Sciences, Professor

Official opponents:

Kudyshkin Valentin
Doctor of Technical Sciences, Professor

Leading organization:

Akmalova Guzal
PhD, Assistant

The defense of the dissertation will take place on 31th of March 2022 at 14⁰⁰ o'clock at a meeting of Scientific council DSc.02/30.12.2019.K/FM/T.36.01 at the Institute of Polymer Chemistry and Physics (Address: 100128, Tashkent city, Abdulla Kadiry str., 7⁶, Tel.: (998-71)-241-85-94; fax: (998-71) 241-26-61; e-mail: polymer@academy.uz

The dissertation can be reviewed at the Informational Resource Centre of Institute of Polymer Chemistry and Physics (registration number 29) (Address: 100128, Tashkent city, Abdulla Kadiry str., 7⁶, Ph.: (998-71)-241-85-94;

The abstract of the dissertation has been distributed on 28 02 2022 year
(Protocol at the register № 2 dated 28 02 2022 year)



S.Sh. Rashidova
S.Sh. Rashidova
Chairman of once-only Scientific Council for awarding the scientific degrees, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Academician

M.M. Usmanova
M.M. Usmanova
Scientific Secretary of once-only Scientific Council for Awarding the scientific degrees, Candidate of Technical Sciences, senior researcher

N.R. Vokhidova
N.R. Vokhidova
Deputy Chairman of the One-Time Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work is to develop a method for the synthesis of the antiviral drug “CelAgrip” based on gossypol and Na-CMC, to establish the chemical structure, to determine the physicochemical and biomedic-biological properties, and to develop a technology for its production.

The object of the research work is a water-soluble Na-CMC with a degree of substitution (DS)=0.61,0.80, a degree of polymerization (DP)=550, 750, gossypolyacetic acid, the preparation “CelAgrip”.

Scientific novelty of the research work:

- for the first time, a drug with high activity for the prevention and treatment of viral influenza and acute respiratory viral infections based on derivatives of purified Na-CMC and biologically active gossypol were obtained;
- for the first time, the optimal content of biologically active gossypol in the composition of a synthesized drug was established and the physicochemical and biomedical parameters of the substance were determined;
- for the first time, a method and technology for obtaining a substance and a dosage form for the treatment and prevention of viral influenza and SARS were developed;
- for the first time, antiviral activity was determined on experimental animals and clinical trials of the “CelAgrip” substance against viral influenza and SARS were carried out.

Implementation of there search results.

the patent of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan (No. IAP 04811 03.02.2010) for the invention of a method for obtaining the substance of the drug “CelAgrip” was obtained. As a result, it became possible to obtain the substance “CelAgrip”.

the pharmacopoeial article has been developed which is registered with the Pharmacopoeial Committee of the State Unitary Enterprise “State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” FS 42 Uz -1554-2021 from 29.09.2021. Technological regulations for obtaining the substance “CelAgrip” were developed and approved. These regulatory documents make it possible to control the quality of the product and technological processes.

the obtained scientific results of the research were introduced in the “Radiks” Ltd through the development of the production of the dosage form of the drug, the substance of which is produced at the pilot plant of the Institute of Polymer Chemistry and Physics of the ANRUz. Certificate No. 7677 of 01/20/2010.

The structure and volume of the thesis. Structure of dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, list of references and applications. The volume of dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОНҚИЛИНГ АНИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

Патент № IAP04811. Сарымсаков А.А., Азизова М.А., Рашидова С.Ш. Способ получения сополимера натривой соли КМЦ и госсипола (ЦелАгрип)-натриевая соль 2.3-диэтокси-6-0- карбоксиметил-(1-4)-β-D-оксиглюкозы-диэтоксигоссиполята -2-этокси-(1-4))-β-D-оксиглюкозы-диэтоксигоссиполята -2-0-карбосиметил-(1-4)-β-D-глюкозы-2-6-0-дикарбоксиметил-(1-4)-β- D-глюкозы. 30.09.2010 г

1. Azizova M.A., Sarymsakov A.A., Rashidova S.Sh, Dialdehyde-Carboxymethylcellulose And Its Antiviral Derivatives // International Journal of Bio-Science and Bio-Technology, Vol-11-Issue-10-October-2019.

2. Azizova M.A., Yuldoshov Sh.A., Goyipnazarov I.Sh., Nishonova S.R., Sarymsakov A.A., Karabaeva B.S. Synthesis of Carboxymethyl Cellulose from Powder and Microcrystalline Cellulose in Isopropyl Alcohol and Ethanol Medium // International Journal of Trend in Scientific Research and Development , 2021, Special Issue, pp.56-60.

3. Yuldoshov Sh.A., Goyibnazarov I.Sh., Karabaeva B.S., Azizova M.A., Nishanova S.R., Sarymsakov A.A. Synthesis of purified carboxymethyl cellulose for pharmaceutical, medical and food industries// Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. 2021. -V.32, -№3. -pp.3764-3772. (<https://www.turkjphysiotherrehabil.org/pub/pdf/321/32-1-454.pdf>). (Scopus: **IF=0,1**)

4. Азизова М.А., Сарымсаков А.А., Саидкулов А.М., Рашидова С.Ш. «Синтез и медико-биологические свойства полимерных индукторов интерферона с противовирусной активностью». Фармацевтический журнал, № 3, 49-53 бет. 2009.

5. Азизова М.А., Сарымсаков А.А., Мирзаева Х.Р., Рашидова С.Ш. «Избирательное окисление целлюлозы и ее простых эфиров». Узб.хим.журнал. №2, 22-27 бет 2010.

II бўлим (II часть; part II)

6. Азизова М.А., Шукуров А.И., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. «Исследования влияния степени замещения и степени полимеризации карбоксиметилцеллюлозы на свойства глазных лекарственных пленок». Актуальные проблемы физики и химии полимерных композитов а также технология конструктивных материалов. Халқаро анжумани, Наманган, 12-13 июл, 2017 йил. Тезислар тўплами, 1 қисм, 303-304 бетлар.

7. Азизова М.А., Сарымсаков А.А., Нестеренко В.Г., Рашидова С.Ш. «Полимерные полифенолы, обладающие интерферони индуцирующими и противовирусными свойствами» 6-ой международный симпозиум по химии природных соединений. Анкара-Турция.2006г

8. Сарымсаков А.А., Азизова М.А., Рашидова С.Ш. «Технология производства препарата “ЦелАгрип». Международной конференции “перспективы интенсивного подхода к инновационному развитию” Сборник материалов. Наманган 2018 йил 10-11 июль.

9.Сарымсаков А.А., Азизова М.А., Рашидова С.Ш. «Противовирусные биоразлагаемые нанокпозиционные глазные лекарственные пленки». «1-Усмонов маърузалари. Республика анжумани доирасида нашр этилган «Ёш олимлар ахборотномаси» журнали.2018 г.

10. Азизова М.А., Юнусов Х.Э.,Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. «Химическая модификация госсипола и пути получения водорастворимых полимерных форм, обладающих противовирусной активностью». Республиканская конференции проблемы предмета биоргнической химии” посвященную памяти академика Абида Садыковича Садыкова Наманган 2019 уил 26-27 iyul.

11. Йулдошов Ш.А., Азизова М.А., Ярматов С.С., Сарымсаков А.А. «Синтез оригинальной полимерной формы препарата для лечения вирус-ассоциированных лимфом у человека на основе карбоксиметилцеллюлозии госсипола». Республиканская конференции проблемы предмета биоргнической химии” посвященную памяти академика Абида Садыковича Садыкова Наманган 2019 уил 26-27 iyul.

12. Сарымсаков А.А., Азизова М.А., Рашидова С.Ш. «Усовершенствованная технология производства субстанции ЦелАгрип». Современные проблемы науки о полимерах. Республиканская конференция.31 октября-1 ноября. 2019 года.

13. Азизова М.А., Йулдошов Ш.А, Сарымсаков А.А, Позилов И., Рашидова С.Ш «Исследование возможности получения полимерного индуктора интерферона на основе КМЦ и солициламина» Тошкент ш., ЎзМУ кимё факультети .59-60 с.

14. Азизова М.А., Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А, Рашидова С.Ш. «Противовирусные биоразлагаемые нанокпозиционные глазные лекарственные пленки» Вестник молодых ученых № 2. 2018.

15.АзизоваМ.А., СарымсаковаА.А., Рашидова С.Ш., «Полимерная форма индуктора интерферона с противовирусной активностью» Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья Барнаул, 21-22 апрель.

16.Азизова М.А., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш., «Разработка технологии производства интероиндуцирующего, противовирусного препарата «ЦелАгрип» Полимерлар хакидаги фаннинг долзарб муаммолари ёш олимлар илмий анжумани.

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 15.02.2021
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 2,8. Адади 100. Буюртма: № 36
Тел: (99) 832 99 79; (97) 815 44 54
Гувоҳнома reestr№ 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6 уй