

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**СУЛТАНОВА АДОЛАТ АМИНБАЕВНА**

**СОННАТ (ЗОПИКЛОН) ДОРИ ВОСИТАСИННИНГ**  
**КИМЁ-ТОКСИКОЛОГИК ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИНИ**  
**ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент-2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

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

**Султанова Адолат Аминбаевна**

Соннат (зопиклон) дори воситасининг кимё-токсикологик таҳлил усулларини  
такомиллаштириш .....3

**Султанова Адолат Аминбаевна**

Совершенствование химико-токсикогических методов анализа сонната  
(зопиклона).....19

**Sultanova Adolat Aminbaevna**

Optimization of methods for chemical and toxicological analysis of sonnat  
(zopiclone).....35

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works.....38

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**СУЛТАНОВА АДОЛАТ АМИНБАЕВНА**

**СОННАТ (ЗОПИКЛОН) ДОРИ ВОСИТАСИННИНГ  
КИМЁ-ТОКСИКОЛОГИК ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИНИ  
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент-2020**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Far54. рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.pharmi.uz) ва "ZiyoNet" Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** Усманилиева Зумрад Уктамовна  
Фармацевтика фанлари номзоди, доцент

**Расмий оппонентлар:** Комилов Хожназор Масудович  
Фармацевтика фанлари доктори, профессор

Халилова Нилуфар Шухратиллаевна  
Фармацевтика фанлари номзоди

**Етакчи ташкилот:** Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «9» 12 соат 13<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz.)

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (10 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45 уй, Тел.:(+99871) 256-37-38)

Диссертация автореферати 2020 йил «18» 11 кун тарқатилди.  
(2020 йил «18» 11 даги 10 рақамли реестр баённомаси).



**К.С.Ризаев**  
Илмий даражалар берувчи  
Илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

**Ё.С.Кариева**  
Илмий даражалар берувчи  
Илмий кенгаш илмий котиби,  
фарм.ф.д., профессор

**Ф.Ф.Урманова**  
Илмий даражалар берувчи  
Илмий кенгаш қошидаги  
Илмий семинар раиси,  
фарм.ф.д., профессор

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, уйқу бузилиши катта ёшдаги инсонларнинг 4-45% да учрайди ва бундай ҳолатда табиийки дори воситаларга мурожат этилади. Соннат тиббиёт амалиётида асосан тинчлантирувчи ва уйқу чақирувчи дори воситаси сифатида кенг қўлланилиши натижасида ундан захарланиш ҳолатлари учраб келмоқда. Шуларни инобатга олган ҳолда, соннатни захарланган ички аъзоларидан ажратиб олиш, таҳлил усулларини ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ этиш муҳим аҳамият касб этади.

Бугунги кунда жаҳонда суд-кимё лабораториялари учун уйқу чақирувчи ва тинчлантирувчи дори воситаларини мурда ички аъзоларидан ажратиб олиш ва таҳлил усулларини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада биологик объектдан захарли моддаларни ажралиб чиқишига таъсир қилувчи омиллар, текширилувчи моддаларни организм ички аъзоларида тарқалиши ва тўпланиши, тўпланган ички аъзоларда сақланиш муддати ва уларга таъсир этувчи омилларни ўрганишни тақозо этмоқда.

Республикамизда суд-кимё амалиётини ривожлантиришга қаратилган илмий амалий изланишлар натижаларини йўлга қўйган ҳолда сифатли ва безарар таҳлил усулларини кенгайтиришга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, беморларни тез ҳамда сифатли даволашни яхшилаш...»<sup>1</sup> бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, тўқималар ва биологик суюқликлардан захарли моддаларни ажратиб олиш, уларни аниқлашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш ва мавжудларини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 сентябрдаги «Дори воситалари ноқонуний айланишининг олдини олиш чораларини кучайтириш тўғрисида» ПҚ-4438-сон, 2018 йил 4 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Суд-тиббий хизмати фаолиятини янада такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-4049-сон қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2018 йил 27 октябрдаги «Гиёҳвандлик воситалари, психотроп моддалар ва прекурсорларни Ўзбекистон Республикаси ҳудудига олиб кириш, ундан олиб чиқиш ва транзит тарзида ўтказиш тартибини, шунингдек уларнинг муомалада бўлиши юзасидан назоратни такомиллаштириш тўғрисида»ги 878-сон, 2019 йил 27 сентябрдаги «Ўзбекистон Республикасида кучли таъсир қилувчи моддалар муомаласини тартибга солиш тўғрисида» 818-сонли қарорлари ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Диссертация изланишларда ўрганилган соннат дори воситасини кимё-токсикологик жиҳатдан дунё миқёсида тадқиқотчилар Ю.А.Хомов, Г.П.Чепурная, Л.Ю.Клименко, Е.Мeyer, P.J.Boniface, G.G.Russell, P.P.Краснова, С.С.Катаев, Н.В.Кокшароваларнинг изланишлар алоҳида ўрин тутмоқда. Уларнинг соннат (зопиклон)ни мурда объектларидан ажратиб олиш ва таҳлил усулларига бағишланган илмий тадқиқотларини таъкидлаш лозим.

Мазкур диссертация иши экспертиза амалиёти масалаларини энг катта далиллар билан ҳал қилишга имкон берадиган, биологик объектлардан соннатни аниқлаш учун ишлаб чиқилган илмий усуллар асосида бир қатор масалаларни еча оладиган илмий изланиш ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг “Фармацевтика ва токсикологик таҳлил усулларини такомиллаштириш” илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади** соннатни кимё-токсикологик жиҳатдан таҳлил қилиш ҳамда биологик объект ва биологик суюқликларга ишлаб чиқилган услублар асосида услубий тавсиянома ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

соннатни чинлигини ЮҚХ, УБ-спектрофотометрия, ТДСИС, ЮССХ ҳамда ГХ-МС усулларида аниқлашнинг мавжуд шароитларини такомиллаштириш ва уларни биологик объект ва биологик суюқликлар таркибидан аниқлашга татбиқ этиш;

соннатни миқдорини УБ-спектрофотометрия, ТДСИС, ЮССХ усулларида аниқлашнинг мўътадил шароитларини ишлаб чиқиш ва суд-кимё экспертиза объектлари учун татбиқ этиш;

соннатни сувли муҳитдан ажратиб олишда таъсир этувчи омилларни ўрганиш ва дори воситасини биосуюқликлардан (қон ва пешоб) ажратиб олиш учун мўътадил услублар ишлаб чиқиш;

соннатни биологик объект таркибидан ажратиб олишнинг мўътадил шароитларини ишлаб чиқиш;

ўткир захарланиш ҳолатларида соннатни лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларига тарқалиши ва уларда тўпланишини ўрганиш;

соннатни биологик объектларда сақланиш муддатлари ҳамда уларга таъсир қилувчи омилларни ўрганиш;

олинган натижалар асосида услубий тавсиянома тайёрлаб, уни Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази, Тошкент шаҳар, вилоятлар филиалларининг суд-кимё бўлимлари, шунингдек, кимё-токсикологик лабораториялар амалиётига татбиқ этиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида тиббиёт амалиётида тинчлантирувчи ва уйқу чакирувчи таъсирга эга циклопирролонлар гуруҳига кирувчи соннат дори моддаси, дори препарати ва стандарт намуналари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** соннатни заҳарланган лаборатория ҳайвонлари ҳамда мурда ички аъзоларидан олинган биологик объектлар (қон, пешоб, ошқозон чайинди сувлари, жигар, буйрак ва бошқалар)дан ажратиб олиш, сифат ва миқдорий таҳлили, заҳарланган лаборатория ҳайвонлари организмида тарқалиши ва сақланиш муддатларини ўрганиш ҳамда кимё-токсикологик лабораториялар амалиётига татбиқ этишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация тадқиқотини бажаришда юпка қатламли хроматография (ЮҚХ), ультрабинафша (УБ) спектрофотометрия, термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия (ТДСИС), юқори самарали суюқлик хроматография (ЮССХ), газ хромато-масс спектроскопия (ГХ-МС) усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

мавжуд ЮҚХ, УБ-спектрофотометрия, ТДСИС, ЮССХ, ГХ-МС усулларида таҳлил шароитлари ишлаб чиқилган ва хусусийлиги асосланиб, кимё-токсикологик объектлардан соннатни аниқлашда исботланган;

суд-кимё объектларидаги соннатнинг УБ-спектрофотометрия, ТДСИС, ЮССХ усулларида миқдорий таҳлилнинг мўътадил шароитлари ишлаб чиқилган;

соннатни сувли муҳитдан органик эритувчилар ёрдамида экстракцияланиши ва бу жараёнга рН муҳит, эритувчилар табиати, экстракция сони каби омиллар аниқланган;

соннатни биологик объект ва биологик суюқликлардан ажратиб олиш усуллари яратилган;

соннатни заҳарланган лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларига тарқалиши, тўпланиши аниқланган;

соннатни биологик объектларда сақланиши ҳамда бу жараёнга таъсир қилувчи омиллари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

соннатни суд-кимё экспертизаси учун кимё-токсикологик таҳлилин олиб бориш услублари ишлаб чиқилган ва бир тизимга келтирилган;

соннат дори воситасини биологик объектдан ажратиб олиш усули ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Диссертацияда олинган тадқиқот натижаларининг ишончлилиги математик ва статистик таҳлил усуллари асосида тасдиқлангани ва валидациялангани замонавий тадқиқот ускуналари ёрдамида олинган натижалар билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти соннатни биологик объект ва биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олишнинг тезкор диагностик усуллари ишлаб чиқиш ҳамда таҳлил қилишнинг хроматография, УБ-спектрофотометрия ва ТДСИС усуллари мўътадил шароитларини ишлаб

чиқилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган таҳлил услубларини амалиётга қўллаш орқали соннат билан ўткир заҳарланиш ҳолатлари рўй берганда беморларнинг биологик суюқликлари (қон, пешоб) таркибидан ажратиб олиб, қисқа вақтда аниқлаб, заҳарланган беморларга тез тиббий ёрдам кўрсатишга имкон бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Соннат (зопиклон) дори воситасининг кимё-токсикологик таҳлил усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Биологик объект ва биологик суюқликлардан соннатни ажратиб олиш ва таҳлил қилиш» (2.12.2019 й., №8н-д/293) услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 4 ноябрдаги 8н-з/139-сон маълумотномаси). Натижада, соннат билан заҳарланиш ҳолатларида тезкор ва тўғри аниқлаш имконини берган;

соннат дори воситасининг кимё-токсикологик таҳлил усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар Республика суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази ва Республика суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази Бухоро филиали амалиётга тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 4 ноябрдаги 8н-з/139-сон маълумотномаси). Натижада соннат билан заҳарланиш рўй берганда соннатни биологик объектлар таркибидан тезкор ва аниқ кимё-токсикологик таҳлилинини амалга ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та илмий мақола, жумладан 6 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш ҳамда нашр этилган ишлар ва диссертация таркиби юзасидан маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Соннат дори воситасини таҳлиliga қийсий тавсиф ва унда ўрганиладиган муаммолар» деб номланган биринчи бобида соннат (зопиклон) тўғрисида умумий маълумотларни ўз ичига олган адабиётлар шарҳи келтирилган. Бу ерда соннатни физик-кимёвий хоссалари, соннатнинг қўлланилиши, токсикологик аҳамияти ва метаболизми ҳақида маълумотлар келтирилган. Адабиётларда соннатни турли объектларидан ажратиб олиш ва унинг таҳлил этиш усуллари келтирилган, лекин кимё-токсикологик текширувлар учун яроқли бўлган услублар тавсия этилмаганлиги яққол намоён бўлди. Шу муносабат билан соннатни турли биологик объектлардан ажратиб олиш, мўътадил таҳлил шароитларини ва таҳлил усулларини ишлаб чиқиш асосий мақсад қилиб олинган.

Диссертациянинг «Соннат дори воситасини таҳлил услубларини такомиллаштириш ва мўътадил шароитларини ишлаб чиқиш» деб номланган иккинчи бобида соннатни ЮҚХ, УБ-спектрофотометрия, ТДСИС, ЮССХ, ГХ-МС усулларида таҳлил қилишнинг мўътадил шароитларини ишлаб чиқиш ҳамда кимё-токсикологик объектлардан ажратиб олинган моддани аниқлашга татбиқ этиш борасидаги тадқиқотлар баён этилган.

ЮҚХ усулида соннатни бир неча органик эритувчилар ва уларнинг аралашмаларида хроматографик тақсимланиши ўрганилди. Бунда соннат «Силуфол УБ 254» хроматографик пластинкада хлороформ: этанол (7:3) нисбатдаги органик эритувчилар аралашмаси энг мўътадил шароит деб танлаб олинди. Таҳлил натижалари 1-жадвалда келтирилган.

#### 1-жадвал

#### Юпка қатлам хроматография усулида соннат таҳлиliga фойдаланилган органик эритувчилар системаси ва натижалари

№	Органик эритувчилар системаси	Rf кўрсаткичи	
		Силуфол пластинка	КСК пластинка
1	Ацетон:хлороформ:25%аммиак:диоксан эритмаси (5:45:2,5:47,5)	0,60-0,62	0,58-0,60
2	Хлороформ:этанол (7:3)	0,68:0,70	0,66:0,68
3	Хлороформ:ацетон (9:1)	0,06:0,08	0,06:0,08
4	Этилацетат:ацетон (7:3)	0,04:0,06	0,04:0,06
5	Этилацетат:ацетон:диэтиламин (2,5:2,5:5)	0,30:0,32	0,28:0,30
6	Хлороформ:ацетон (8:2)	0,08:0,10	0,06:0,08
7	Хлороформ:этанол (8:2)	0,78:0,80	0,76:0,78
8	Диоксан:бензол:25%аммиак эритмаси (13:5:2)	0,20:0,22	0,18:0,20
9	Хлороформ:этанол:метанол (8:1:1)	0,78:0,80	0,76:0,78
10	Хлороформ:этанол (6:4)	0,58:0,60	0,78:0,80
11	Хлороформ:чумоли кислота:этанол (8:1:1)	0,08:0,10	0,06:0,08
12	Бензол:ацетон (9:1)	0,05:0,10	0,02:0,04
13	Бензол:1-Бутанол (9:1)	0,10:0,12	0,08:0,10
14	Хлороформ:этанол:метанол (6:2:2)	0,60:0,62	0,57:0,59

Хроматографик пластинкада моддани кўтарилиб тўпланган жойини аниқлаш мақсадида бир неча эритувчи реагентлардан фойдаланилди. Бунда соннатнинг хроматограммадаги доғини аниқлаш учун олинган реактивлардан Бушард реактиви ва УБ нурида ёритиш энг сезгир деб топилди. Уларнинг

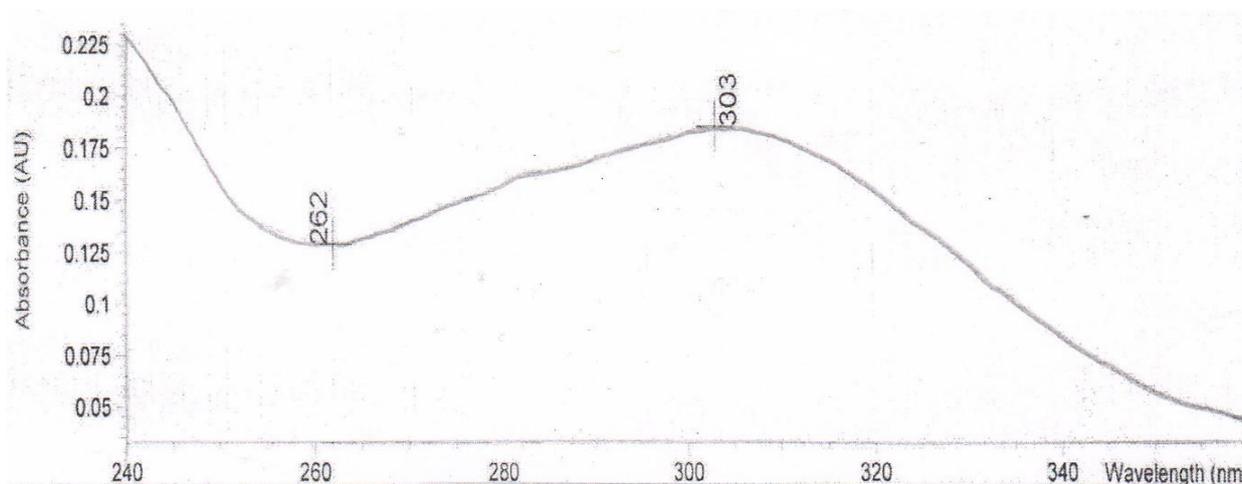
моддага нисбатан сезgirлиги 0,5 ва 0,15 мкг ни ташкил этди. Ушбу ишлаб чиқилган таҳлил шароитларида биологик объектлардан ажратиб олинган соннатни таҳлилини олиб боришда қўлланилди ва ижобий натижаларга эришилди. Таҳлил натижалари 2-жадвалда келтирилган.

**2-жадвал**

**Соннатни юпқа қатлам хроматография усулида аниқлашда доғ ҳосил килувчи реактивларни танлаш ва сезgirлигини аниқлаш натижалари**

Таҳлил учун олинган зопиклон миқдори, мкг	Фойдаланилган доғ ҳосил килувчи реактивлар				
	УБ ёритиш	Бушард реактиви	Драгендорв реактиви	10% NaOH ва УБ ёритиш	СiZnI комплекс реактиви
100	+	+	+	+	+
90	+	+	+	+	+
80	+	+	+	+	+
50	+	+	+	+	+
30	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	-
8	+	+	+	+	-
5	+	+	+	+	-
3	+	+	+	-	-
1	+	+	+	-	-
0,5	+	+	-	-	-
0,15	+	-	-	-	-

Соннатни УБ-спектрофотометрия усулида таҳлил шароитлари ишлаб чиқилди. Соннатни 0,1 М хлорид кислотадаги эритмасини қатлам қалинлиги 10 мм, тўлқин узунлиги 200 дан 350 нм атрофида таҳлили олиб борилди. Солиштирувчи эритма сифатида 0,1М хлорид кислота қўлланилди. Бунда соннатнинг 0,1 М хлорид кислотадаги эритмаси  $\lambda_{\max} = 303$  нм тўлқин узунлигида оптик кўрсаткичи аниқлаб олинди (1-расм).



**1-расм. Соннатни УБ-спектрофотометрия усулида аниқланган спектри**

Соннатни аниқлаш учун *термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия (ТДСИС)* усулида таҳлили ўрганилди.

Таҷрибалар Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг У.А.Орифов номидаги Электроника институти томонидан гиёҳванд ва бошқа

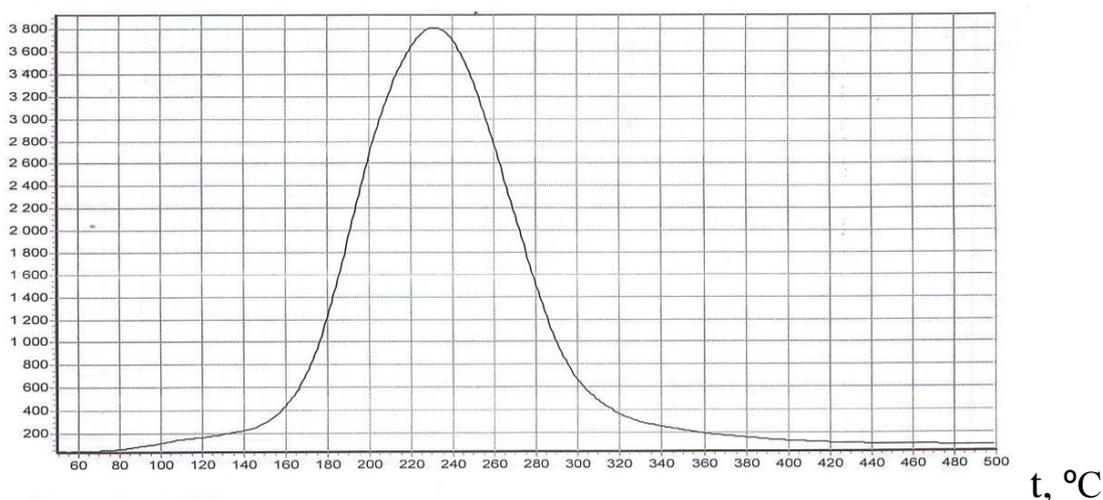
гангитувчи таъсирга эга бўлган доривор моддаларни тезкор аниқлаш учун тавсия этилган сирт ионлашув индикатори ПИИ-Н-С “Искович-1” да олиб борилди.

Соннат дори воситасини термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопик таҳлили куйидаги шароитда олиб борилди:

- эмиттер – иридий киришмали оксидланган молибден;
- эмиттер кучланиши – 405 В;
- эмиттер ҳарорати – 390 – 420°C;
- буғлатиш ҳарорати – 505°C;
- ҳаво оқими – 50 л/соат (компрессор кучланиши 12 В);
- таҳлил учун олинган текширилувчи намуна ҳажми - 1,0 мкл;
- таҳлил давомийлиги -3 дақиқа;
- спектрларни ёзиб олиш бевосита компьютер дастури ёрдамида амалга оширилди.

Соннат дори воситасидан 0,01 г (а.т) тортилиб, 100 мл ўлчов колбасида 95% этил спирти билан эритилди. Тайёрланган эритманинг ҳажми белгисигача 95% этил спирти билан етказилди. Шу эритмадан 0,5 мл олиб 100 мл ўлчов колбасига солинди ва белгисигача 95% этил спирти билан етказилди. Ушбу 50 мкг/мл ишчи стандарт эритмасидан микрошприц ёрдамида 1 мкл миқдорда ПИИ-Н-С “Искович-1” аппаратининг буғлатгич лентасидаги цилиндрик чуқурчага солинди ва соннат дори воситасининг термодесорбцион сирт ионлашув спектрлари олинди. Бунда  $\sim 229 \pm 10^\circ\text{C}$  соннат дори воситасига хос чизиқли чўққи пайдо бўлиши кузатилди. Олинган термодесорбцион спектрларни компьютернинг маълумотлар банкига уни эталон спектр сифатида ёзиб қўйилди. Таҳлил натижалари 2-расмда келтирилган.

I, A



## 2-расм. Соннат дори воситасининг ТДСИ спектри

Усулнинг сезгирлик даражаси  $10^{-10}$  г ни ташкил қилди.

Соннатни юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) усулида таҳлил шароитлари ўрганилди.

Таҷрибалар “Agilent Technologies” корхонасида ишлаб чиқарилган “Agilent 1200 series” русумли юқори самарали суюқлик хроматографида олиб

борилди. Жараён юқори босимда ишлашга мўлжалланган изократик насос, спектрофотометрик детектор, 20 мкл ҳажмли ўлчов ускуна - “Rheodyne” ижектори ва хроматографик колонкадан ташкил топган. Хроматографик жараён “Chemstation Rev. B.0301” дастури ёрдамида компьютер орқали бошқарилади.

Олиб борилган изланишлар натижасида қуйидаги хроматография шароитлари ишлаб чиқилди:

- кўзғалувчи фаза: ацетонитрил – 0,05 М аммоний ацетат эритмаси (30:70);

- хроматографик колонка: 150 x 3,0 мм ўлчамли, 3,5 мкм ўлчамли Zorbax Eclipse XDB C-18 сорбенти билан тўлдирилган;

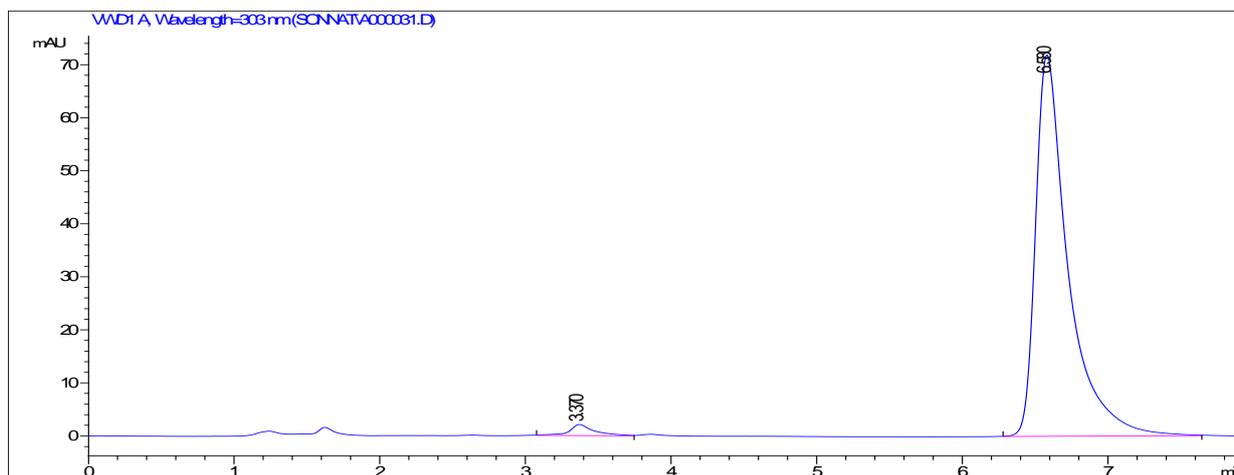
- ҳарорат – хона ҳарорати;

- детектрлаш тўлқин узунлиги – 303 нм;

- таҳлил давомийлиги - 10 дақиқа;

- текширилувчи намуна ҳажми – 20 мкл.

Ушбу шароитларда соннатнинг ушланиш вақти 6,580 дақиқани ташкил қилди (3-расм).



### 3- расм. Соннат ишчи стандарт намунасининг хроматограммаси

Соннатни Газ-хромато-масс-спектроскопия (ГХ-МС) усулида таҳлил шароитлари ўрганилди.

Тажрибалар “Agilent Tehnologies” корхонасида ишлаб чиқарилган модели 5975N - 7890A (АҚШ) бўлган, масс спектрли хроматографида олиб борилди. Колонканинг ички диаметри 0,25 мм, узунлиги 15 м. Олиб борилган изланишлар натижасида қуйидаги хроматография шароитлари ишлаб чиқилди:

- колонканинг ички юзасида кўзғалмас фаза 5% фенилметилсилоксан;

- ташувчи газ сифатида водород, сарфланиш тезлиги 2,5 мл/дақ.;

- инжектор ҳарорати 280°C;

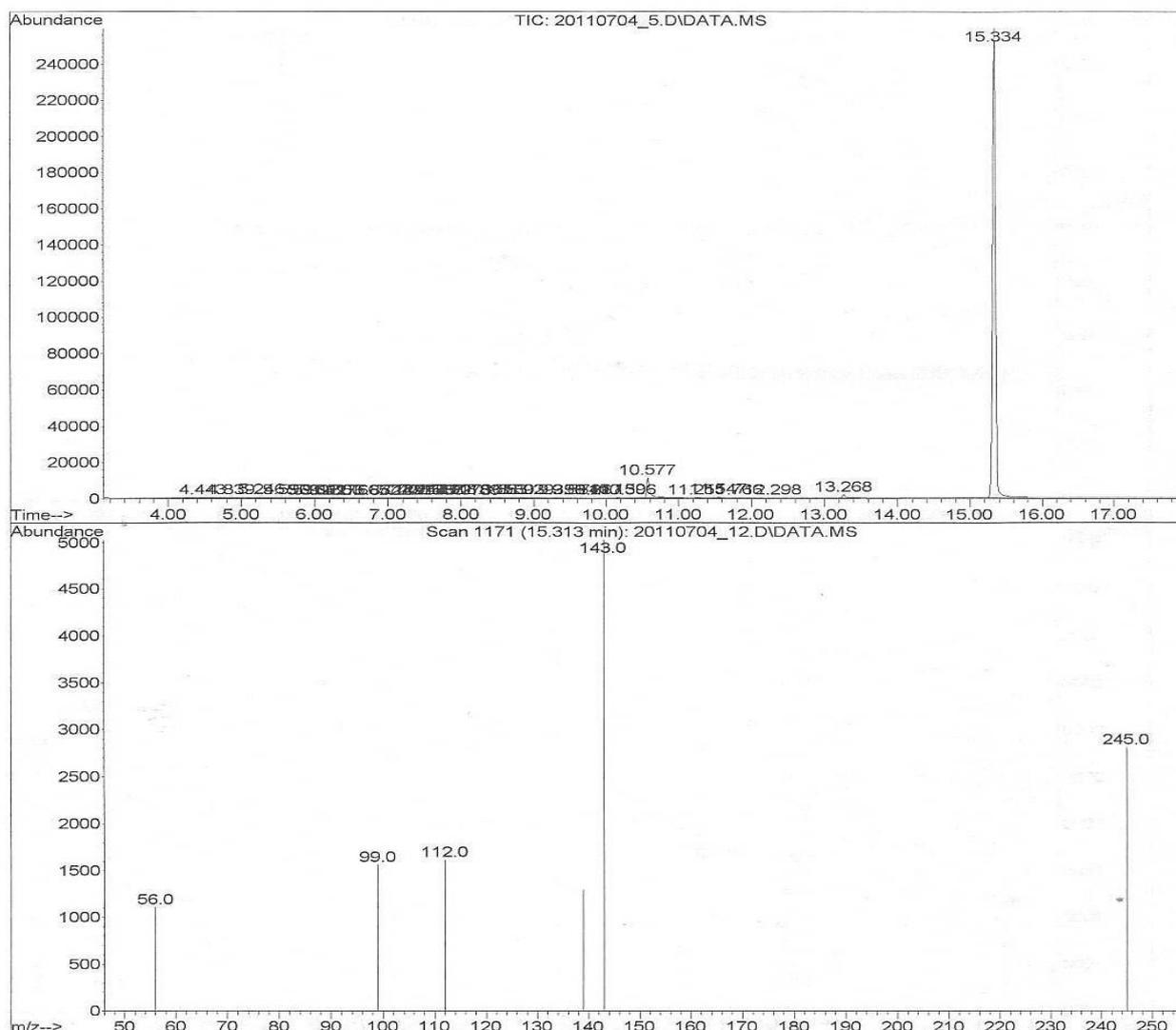
- интерфейс ҳарорати 280°C;

- колонка 20°C/дақ тезлик билан ҳарорати 60°C дан 280°C гача;

- текширилувчи намуна ҳажми 1 мкл;

- таҳлил давомийлиги 25 дақиқа.

Таҳлил учун инжекторга соннатнинг этилацетатдаги 0,1 мг/мл эритмасидан юборилди ва хроматографияланди. Олинган хроматограмма ва масс-спектрларда қатор хроматографик чўққилар ҳамда массани зарядларга нисбатан қийматларнинг спектрлари ҳосил бўлди. Ушбу хроматографик чўққилар ва масс-спектрларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, 15,4 дақиқа ушланиш вақтида ҳосил бўлган чўққи ва унга мос масс-спектрларнинг 245, 143, 112, 99, 56 m/z масса зарядларига эга бўлган ион бўлаклари соннат (зопиклон)га хос натижани берди (4-расм).

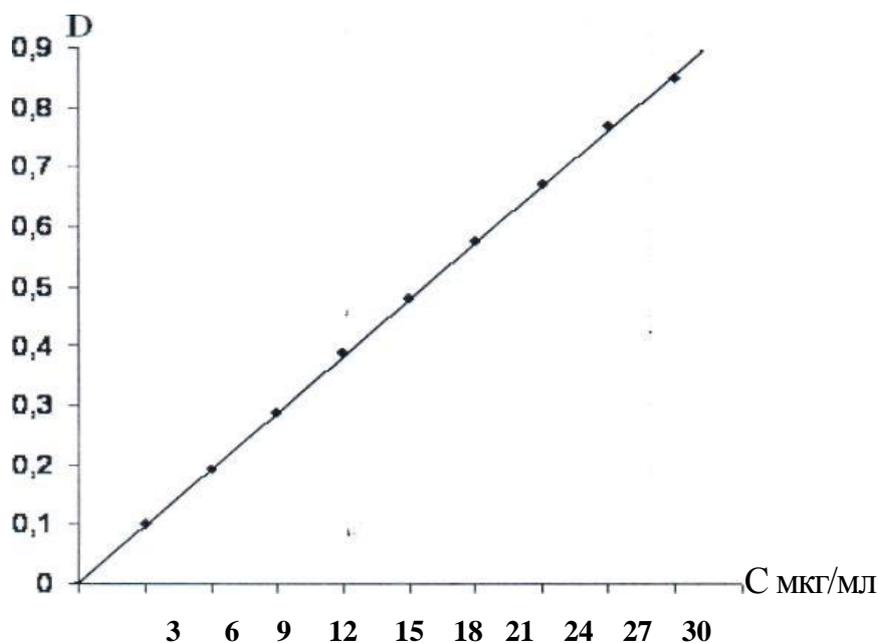


**4-расм. Соннат ишчи стандарт намунасининг хроматограммаси ва масс-спектрлари.**

Диссертациянинг «Соннат дори воситасини миқдорий таҳлил услубларини такомиллаштириш ва янги шароитларини ишлаб чиқиш» номли учинчи бобида соннатни миқдорини аниқлашга доир тажриба натижалари келтирилган бўлиб, унда УБ-спектрофотометрия, ТДСИС, ЮССХ усуллари тавсия этилган. Мазкур усуллар ёрдамида биологик объектлар ва

биологик суюқликлар таркибидаги соннатни таҳлил қилишда қўлланилган ва улар ёрдамида олинган натижалар етарлича аниқликка эга эканлиги кўрсатилган.

Соннатни *УБ-спектрофотометрия* усулида миқдорий таҳлил қилиш шароитлари ўрганилди. Уларни УБ-нур соҳасидаги юқори нур ютиш тўлқин узунликларида солиштирма ва моляр нур ютиш кўрсаткичларининг ўртача қийматлари мос равишда 322,1 ҳамда 12525,8 ни ташкил қилди. Соннатни миқдорий таҳлили калибрланган чизмаси орқали ҳисобланди (5-расм).



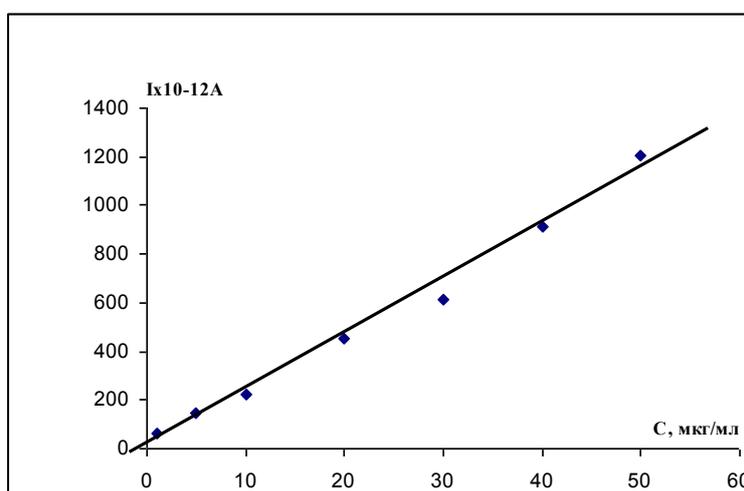
**5-расм. Соннат оптик зичлигининг концентрацияга боғлиқлик чизмаси**

Соннат дори воситасини *термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия (ТДСИС)* усулида миқдорий таҳлили аниқ концентрацияли стандарт намуна эритмалари асосида тузилган калибрлаш чизмаси асосида олиб борилди.

Калибрлаш чизмасини тузиш учун таркибида 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 мкг/мл соннат дори воситасининг стандарт намунаси сақлаган спиртли эритмаларидан 1 мкл дан беш марта микрошиприц ёрдамида ПИИ-Н-С «Искович-1» аппаратининг буғлатгич лентасидаги цилиндрик чуқурчага киритилиб, таҳлиллар олиб борилди ва уларнинг ўртача қийматлари (соннатнинг  $\sim 229 \pm 10^\circ\text{C}$  даги чўққилари асосида) ҳисоблаб топилди ва калибрлаш чизмаси чизиб олинди. Тажрибаларда олинган натижалар 3-жадвал ва 6-расмда келтирилган.

**Ишлаб чиқилган ТДСИС шароитларининг чизиқлилигини ўрганиш  
натижалари (соннат  $\sim 229 \pm 10^\circ\text{C}$ )( n=5)**

Эритма концентрацияси, мкг/мл	Соннат дори воситасининг миқдори, мкг	ТДСИС спектрлари баладлиги (ток кучи қиймати $I \times 10^{-12}\text{A}$ )
1,0	1	62
5,0	5	145
10,0	10	225
20,0	20	452
30,0	30	613
40,0	40	909
50,0	50	1208



**6–расм. Соннат дори воситасининг ТДСИС таҳлил шароитларидаги чўққи баладлиги ва эритма концентрациясига боғлиқлик чизмаси**

«Соннат дори воситасини сувли муҳитдан органик эритувчилар ёрдамида экстракция қилиш шароитларини ишлаб чиқиш ва уларга таъсир этувчи омилларни ўрганиш» номли тўртинчи бобда сувли аралашма таркибидан соннатни ажратиб олишда таъсир этувчи омиллар: эритманинг рН кўрсаткичи, органик эритувчилар табиати, экстракция сони ва электролитларнинг таъсири ўрганилган. Ажратиб олиш жараёнига органик эритувчининг табиатини таъсирини ўрганиш учун бутанол-1, диэтил эфири, бензол, хлороформ, гексан каби эритувчилардан фойдаланилди. Экстракция жараёнига муҳитнинг рН кўрсаткичи катта таъсир кўрсатади. Шунинг учун стандарт фиксаналлар ёрдамида (ГОСТ 8.135-74, рН метрик стандарт титр) рН муҳитнинг кўрсаткичлари 1,56; 3,56; 4,01; 6,86; 9,18; ва 12,45 га тенг бўлган эритмалар тайёрланди ва экстракция жараёнига таъсири ўрганилди. Кейинги босқичда экстракция жараёнини хлороформ билан қайта экстракциялаш ва



Таҳлил натижаларига кўра, умумий усулларда биологик объектлардан соннатни етарли миқдорда ажратиб олиш имкони бўлмади. Шу сабабдан соннатни биологик объектлардан ацетон-сувли усулида ажратиб олиш мақсад қилиб олинди. Натижалар 7-расм ва 4-жадвалда келтирилган.

#### 4-жадвал

#### Биологик объектдан ажратиб олинган соннатнинг миқдорий таҳлил натижалари

Т/р	Биологик объектга қўшилган соннат миқдори, мг	Топилган миқдори		Метрологик тавсифи
		мг	%	
1	3,0	2,22	73,3	$X_{\text{ўрт}}=72,62\%$ $S^2=0,58$ $S_x=0,33$ $S=0,74$ $\Delta X=2,05$ $\Delta X_{\text{ўр}}=0,92$ $E=2,82\%$ $E_{\text{ўрт}}=1,26\%$
2	3,0	2,28	73,4	
3	3,0	2,11	71,7	
4	3,0	2,19	72,6	
5	3,0	2,14	72,1	

Ушбу усул ёрдамида соннатни 72,62% миқдорида ажратиб олишга эришилди.

Диссертациянинг «Соннат дори воситасини тажриба ҳайвонлари ички аъзоларига тарқалиши ҳамда биологик объектларда сақланиш муддатларини ўрганиш» номли олтинчи бобида соннатни тажриба ҳайвонлари (қуён) ички аъзоларида тарқалиши ҳамда биологик объект (жигар)да сақланиш муддатларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Тажриба ҳайвонлари ички аъзоларида тарқалишини ўрганиш борасида ўтказилган тадқиқотлар соннат билан ўткир заҳарланиш ҳолатларида у кўп миқдорда ўпка, жигар, ошқозон, буйрак, қон ва пешобда тўпланиши аниқланди. Шунга асосланиб, соннат билан заҳарланиш ҳолатлари содир бўлганда суд-тиббий экспертларга текширувни амалга оширишлари учун қон, пешоб, агар ўлим ҳоллари юз берган бўлса, ўпка, жигар, ошқозон, буйрак, қон ва пешобдан намуна юборилиши тавсия этилди.

Соннатнинг биологик объектлар таркибида сақланиш муддатлари ўрганилганда, биологик объект чириши натижасида 23 кунда соннатни 2,6% миқдорида, биологик объектни 95% этил спирти ёрдамида консервация қилинганда эса ундаги соннатни 120 кунда 1,2% миқдорини аниқлаш мумкинлиги кўрсатилди.

### ХУЛОСАЛАР

1. Соннатни чинлигини ЮҚХ, УБ-спектрофотометрия, ТДСИС, ЮССХ ҳамда ГХ-МС усулларида аниқлашнинг мавжуд шароитлари такомиллаштирилди ва янги услублар ишлаб чиқилди. Ишлаб чиқилган таҳлил услубларининг хусусийлиги ўрганилди ҳамда биологик объект ва биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган соннат учун татбиқ этилди.

2. Тизимли таҳлил натижасида соннатнинг УБ-спектрофотометрия, ТДСИС, ЮССХ усулларида миқдорий таҳлил шароитлари ишлаб чиқилди.

Тавсия этилган миқдорий таҳлил усуллари валидацион баҳолаш натижасида суд-кимё объектлари таркибидан соннатни аниқлаш натижаларининг ишончилиги белгиланди.

3. Эритмалардан соннатни ажратиб олишда таъсир этувчи омиллар ўрганилди ва ушбу моддани биосуықликлардан (қон ва пешоб) ажратиб олиш учун мўтадил услублар тавсия этилди.

4. Биологик объект таркибидан соннатни умумий усуллар ёрдамида етарли даражада ажратиб олиш имконияти бўлмаганлиги сабабли, ацетон-сувли усулни қўллаш тавсия этилди.

5. Тажриба ҳайвонлари ички аъзоларида тарқалишини ўрганишда соннат билан ўткир заҳарланиш ҳолатларида кўп миқдорда ошқозон, жигар, буйрак, ўпка, қон ва пешобда тўпланиши белгиланди. Шунга асосланиб, соннат билан заҳарланиш ҳолатлари содир бўлганда суд-тиббий экспертларга текширувни амалга оширишлари учун қон, пешоб, агар ўлим ҳоллари юз берган бўлса, ўпка, жигар, ошқозон, буйрак, қон ва пешобдан намуна юборилиши тавсия этилди.

6. Соннатнинг биологик объектлар таркибида сақланиш муддатлари ва унга таъсир этувчи омиллар белгиланди.

7. Олинган натижалар асосида услубий тавсиянома тайёрланди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан Суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази, Тошкент шаҳар, вилоятлар филиалларининг суд-кимё бўлимлари, шунингдек, кимё-токсикологик лабораторияларда қўллаш учун рухсат этилди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**СУЛТАНОВА АДОЛАТ АМИНБАЕВНА**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ  
МЕТОДОВ АНАЛИЗА СОННАТА (ЗОПИКЛОНА)**

**15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия**

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

**Ташкент-2020**

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.2.PhD/Far54.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.  
Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-сайте Научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу: [www.ziyo.net/uz](http://www.ziyo.net/uz).

Научный руководитель: **Усманиева Зумрад Уктамовна**  
кандидат фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Комилов Хожназор Масудович**  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Халилова Нилуфар Шухратиллаевна**  
кандидат фармацевтических наук

Ведущее учреждение: **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится 6.13<sup>00</sup> 4.12 2020 г. на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г.Ташкент, Мирабадский район, ул. Ойбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail.ru: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz).)

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 10) по адресу: 100015, Ташкент, Мирабадский район, улица Ойбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38)

Автореферат диссертации разослан «18» 11 2020 года.  
(Реестр протокола № 10 от «18» 11 2020 года)



**К.С.Ризаев**  
Председатель Ученого Совета по  
присуждению ученых степеней, д.м.н.

**Ё.С.Кариева**  
Ученый секретарь Ученого Совета по  
присуждению ученых степеней, д.ф.н,  
профессор

**Ф.Ф.Урманова**  
Председатель Ученого семинара при  
Ученом Совете по присуждению ученых  
степеней, д.ф.н, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения, нарушения сна встречаются у 4-45% взрослых, и в этом случае используются лекарственные средства. В медицинской литературе сообщалось об отравлении в результате широкого использования препарата соннат в качестве седативного и снотворного средства. Учитывая это, одна из важных задач разработать методы анализа, изолирование сонната от отравленных внутренних органов, и применять их на практике.

Сегодня судебно-химические лаборатории по всему миру проводят исследования по разработке методов изолирования и анализа седативных и снотворных средств из тканей внутренних органов трупа и биологических жидкостей (кровь, моча). В связи с этим необходимо изучить факторы экстрагирования исследуемых препаратов из биологических объектов, их распределение и накопление во внутренних органах трупа, сроки сохранения исследуемых веществ в гнилостно разлагающемся трупном материале.

В нашей Республике особое внимание уделяется расширению качественных и безвредных методов анализа. В четвертой главе Стратегии действий на 2017-2021 годы определены важные задачи для «более быстрого развития фармацевтической отрасли, повышения скорости и качества лечения пациентов ...»<sup>1</sup>. В связи с этим большое значение имеют разработка новых методов обнаружения и количественного определения исследуемых препаратов из биологического материала, совершенствование существующих.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит вполнению задач, предусмотренных в Постановлений Президента Республики Узбекистан №ПП-4438 от 6 сентября 2019 года «Об усилении мер по предупреждению незаконного оборота лекарственных средств», №ПП-4049 от 4 декабря 2018 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности судебно-медицинской службы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлений Кабинета Министров Республики Узбекистан №878 от 27 октября 2018 года «О совершенствовании порядка ввоза, вывоза и транзита наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров на территорию Республики Узбекистан, а также контроля за их обращением», №818 от 27 сентября 2019 года «О регулировании обращения сильнодействующих веществ в Республике Узбекистан», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** В химико-токсикологическом

---

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

отношении особое место занимают исследования Ю.А.Хомова, Г.П.Чепурная, Л.Ю.Клименко, Э.Мейера, П.Дж.Бонифас, Г.Г.Рассела, Р.Р.Краснова, С.С.Катаева, Н.В. Кокшаровой. Стоит отметить их научные исследования методов изолирования и анализа сонната (зопиклона) из биологических объектов.

В настоящей диссертационной работе приведен подход к решению комплекса вопросов, связанных с разработкой методик исследования объектов биологического происхождения на наличие сонната, позволяющих с наибольшей доказательностью решать вопросы экспертной практики.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Ташкентского фармацевтического института «Совершенствование методов фармакологического и токсикологического анализа».

**Целью исследования** является разработка методических рекомендаций и предложений по совершенствованию методик химико-токсикологического анализа сонната в биологических жидкостях и объектах.

**Задачи исследования:**

разработка методики качественного исследования сонната современными физико-химическими методами, как ТСХ, ВЭЖХ, ГХ-МС, УФ-спектрофотометрия, ТДПИС и их применения для определения сонната в составе биологических объектов и биологических жидкостей;

разработка методики количественного определения сонната с помощью методов УФ-спектрофотометрии, ТДПИС, ВЭЖХ и применение в судебно-химических объектах;

изучение факторов влияющих при экстракции сонната из водных растворов и разработка оптимальных условий для метода изолирования препарата из биологических жидкостей;

разработка оптимальных условий для изолирования сонната из биологических объектов;

изучение распределения и накопления сонната во внутренних органах лабораторных животных при острых отравлениях;

изучение сроков хранения сонната в биологических объектах и факторов, влияющих на них;

на основании полученных результатов подготовить методические рекомендации и применить их в практике судебно-химических лабораторий центра судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан города Ташкента, региональных филиалов, а также химико-токсикологических лабораториях.

**Объектом исследования** является лекарственное средство, лекарственный препарат и стандартные образцы сонната, относящиеся к группе циклопиролонов, которое оказывает седативный и снотворный эффект в медицинской практике.

**Предметом исследования является** методика выделения сонната из биологических объектов (печень, почки, желудок с содержимым и др.) и биологических жидкостей (кровь, моча, промывные воды желудка) полученных из внутренних органов от отравленных лабораторных животных, качественный и количественный анализ, изучение распределения и сохранения в органах лабораторных животных и химико-токсикологическое применение в лабораторной практике.

**Методы исследования.** При химико-токсикологическом исследовании сонната были использованы тонкослойная хроматография (ТСХ), ультрафиолетовая (УФ) спектрофотометрия, термодесорбционная поверхностно-ионизационная спектроскопия (ТДПИС), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС).

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

разработаны условия анализа сонната методами ТСХ, УФ-спектрофотометрия, ТДПИС, ВЭЖХ, ГХ-МС и на основании их специфичности доказано определение сонната из химико-токсикологических объектов;

разработаны оптимальные условия количественного определения сонната в судебно-химических объектах методами УФ-спектрофотометрии, ТДПИС и ВЭЖХ;

установлены оптимальные условия экстракции сонната из водных растворов органическими растворителями и влияние на этот процесс различных факторов (значение рН среды, природа органического растворителя, количество экстракции и др.);

разработаны методики изолирования сонната из биологических объектов и жидкостей;

определено распределение и скопление сонната в организме отравленных лабораторных животных и выбрано биологические объекты для проведения судебно-химической экспертизы;

установлены сроки сохраняемости сонната в биологических объектах и влияние факторов на этот процесс.

**Практические результаты исследования следующие:**

разработаны и систематизированы методики сонната из биологического материала, обнаружения и количественного определения для судебно-химической экспертизы;

разработаны методики изолирования сонната из биологического материала.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена на основе современных статистических методов анализа, использованных при обработке результатов химико-токсикологических и судебно-химических исследований. Методы исследования апробированы на практике.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования определяется расширением

знаний о химических, физико-химических и химико-токсикологических свойствах сонната, которые составили основу для разработки и внедрения в практику методик химико-токсикологического анализа изучаемого вещества. Практическая значимость работы заключается в улучшении диагностики отравления соннатом с целью оказания помощи пострадавшим или установления причины смерти при судебно-медицинской экспертизе.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов, полученных по совершенствованию методов химико-токсикологического анализа препарата сонната (зопиклона):

утверждены (2.12.2019 г., №8н-д/293) методические рекомендации «Выделение и анализ сонната из биологических объектов и биологических жидкостей» (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/139 от 4 ноября 2020 г.). В результате стало возможным быстрое и точное выявление случаев отравления соннатом;

Научные результаты, полученные в результате усовершенствования химико-токсикологических методов исследования лекарственного средства соннат были внедрены в практику Республиканского научно-практического центра судебной медицины и Бухарского филиала Республиканского научно-практического центра судебной медицины. (заклучение Министерства здравоохранения №8н-з/139 от 4 ноября 2020 г.) В результате при отравление соннатом стал возможным быстрый и точный химико-токсикологический анализ из биологических объектов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты этого исследования обсуждались на 2 международных и 7 национальных научных конференциях.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации было опубликовано 17 научных работ, в том числе 8 научных статей в научных журналах, из которых 6 в отечественных и 2 в зарубежных журналах, на которые даны рекомендации к публикации основных научных результатов для получения степени доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан.

**Объем и структура диссертации.** По содержанию диссертация состоит из введения, обзора литературы, шести глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Объем диссертации составляет 100 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Вводная часть** основана на актуальности и необходимости исследования, целях и задачах исследования, объектах и предметах, актуальности приоритетов науки и техники в стране, научной новизне и практических результатах исследования, научной и практической значимости полученных результатов, также приведена информация о внедрении в практику и содержание опубликованных работ по диссертации.

Первая глава диссертации «**Сравнительное описание анализа препарата соннат и изучаемые проблемы**» содержит обзор литературы,

содержащей общие сведения о соннате. Она предоставляет информацию о физико-химических свойствах сонната, его применении, токсикологическом значении и метаболизме. В литературе представлены данные о методах выделения сонната из различных объектов и его анализа, но в них отсутствуют методы, пригодные для химико-токсикологических исследований. В связи с этим основной целью является выделение сонната из различных биологических объектов, разработка оптимальных условий анализа и методов исследования.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «**Совершенствование методов анализа препарата соннат и разработка оптимальных условий анализа**» приведены условия разработки методик анализа сонната методами ТСХ, УФ-спектрофотометрии, ТДПИС, ВЭЖХ, ГХ-МС и внедрение их в анализ химико-токсикологических объектов.

Методом ТСХ изучено хроматографическое распределение сонната в нескольких органических растворителях и их смесях. При этом установлено, что оптимальной хроматографической системой для анализа сонната является система органических растворителей в соотношении хлороформ: этанол (7:3), на хроматографической пластине «Silufol UB 254». Результаты анализа представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Системы органических растворителей и результаты использования их в анализе сонната методом тонкослойной хроматографии**

№	Системы органических растворителей	Значение Rf	
		Пластинка Силуфол	Пластинка КСК
1	Ацетон:хлороформ:25%аммиак:раствор диоксана (5:45:2,5:47,5)	0,60-0,62	0,58-0,60
2	Хлороформ:этанол (7:3)	0,68-0,70	0,66-0,68
3	Хлороформ:ацетон (9:1)	0,06-0,08	0,06-0,08
4	Этилацетат:ацетон (7:3)	0,04-0,06	0,04-0,06
5	Этилацетат:ацетон:диэтиламин (2,5:2,5:5)	0,30-0,32	0,28-0,30
6	Хлороформ:ацетон (8:2)	0,08-0,10	0,06-0,08
7	Хлороформ:этанол (8:2)	0,78-0,80	0,76-0,78
8	Диоксан:бензол:25% раствор аммиака (3:5:2)	0,20-0,22	0,18-0,20
9	Хлороформ:этанол:метанол (8:1:1)	0,78-0,80	0,76-0,78
10	Хлороформ:этанол (6:4)	0,58-0,60	0,78-:0,80
11	Хлороформ:муравьиная кислота:этанол (8:1:1)	0,08-0,10	0,06-0,08
12	Бензол:ацетон (9:1)	0,05-0,10	0,02-0,04
13	Бензол:1-Бутанол (9:1)	0,10-0,12	0,08-0,10
14	Хлороформ:этанол:метанол (6:2:2)	0,60-0,62	0,57-0,59

Место локализации вещества на хроматографической пластинке определяли несколькими осветительными реагентами. Наиболее

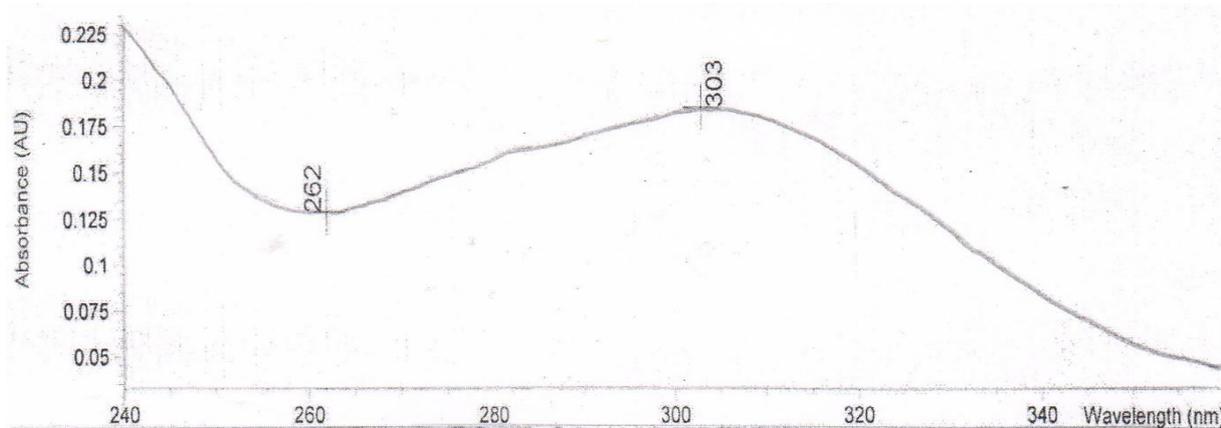
чувствительными из реагентов для определения пятна сонната на хроматограмме являются реактив Бушарда и ультрафиолетовое излучение, чувствительность которых к веществу составляет 0,5 и 0,15 мкг, соответственно. Метод был использован при анализе сонната, выделенного из биологических объектов в разработанных условиях анализа и были получены положительные результаты. Результаты анализа представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Результаты выбора реактива, образующего пятно и определение его чувствительности при обнаружении сонната методом тонкослойной хроматографии**

Количество сонната, взятого на анализ, мкг	Использованные реагенты				
	УФ облучение	Реактив Бушарда	Реактив Драгендорфа	10% NaOH и УФ облучение	Комплексный реактив $CIZnI$
100	+	+	+	+	+
90	+	+	+	+	+
80	+	+	+	+	+
50	+	+	+	+	+
30	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	-
8	+	+	+	+	-
5	+	+	+	+	-
3	+	+	+	-	-
1	+	+	+	-	-
0,5	+	+	-	-	-
0,15	+	-	-	-	-

Разработаны условия анализа сонната методом УФ-спектрофотометрии. Раствор сонната в 0,1 М хлористоводородной кислоте анализировали при толщине слоя 10 мм и длине волны от 200 до 350 нм. В качестве эталонного раствора использовали 0,1 М хлористоводородную кислоту. В этом случае была определена оптическая величина раствора сонната в 0,1 М хлористоводородной кислоте при длине волны  $\lambda_{max} = 303$  нм (рис. 1).



**Рис. 1. УФ-спектр сонната в этиловом спирте.**

Для определения сонната был проведен анализ методом термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии.

Исследования проводились с использованием поверхностно-

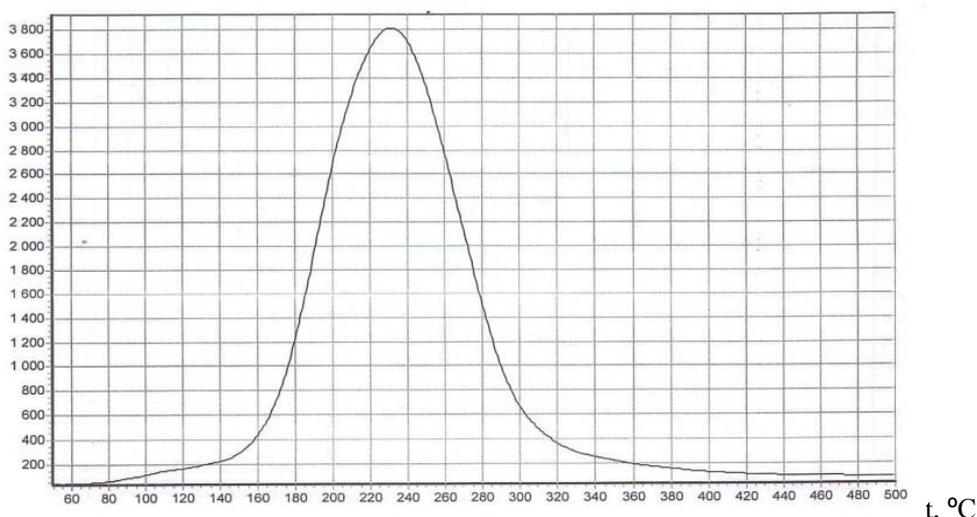
ионизационного индикатора ПИИ-Н-С «Искович-1» предназначенный для обнаружения экспресс анализов наркотических и психотропных веществ, разработанным в научно-исследовательском институте электроники имени У.А.Арифова при Академии наук Республики Узбекистан.

ТДПИС анализ препарата сонната проводился в следующих условиях:

- эмиттер - окисленный молибден с вводом иридия;
- напряжение на эмиттере - 405 В;
- температура излучателя - 390 - 420°C;
- температура испарения - 505°C;
- расход воздуха - 50 л / ч (напряжение компрессора 12 В);
- объем исследуемого образца, взятого для анализ, составляет 1,0 мкл;
- продолжительность анализа -3 минуты;
- запись спектров осуществлялась непосредственно с помощью компьютерной программы.

Отвешивают 0,01 г (т) от препарата соннат и растворяют в 95 мл 95% этилового спирта в мерной колбе на 100 мл. Объем приготовленного раствора доводят до метки 95% этиловым спиртом. Берут 0,5 мл этого раствора, переносят в мерную колбу объемом 100 мл и доводят до метки 95% этиловым спиртом. Из этого 50 мкг/мл рабочего стандартного раствора 1 мкл впрыскивают в цилиндрическую канавку в ленте испарителя аппарата ПИИ-Н-С «Искович-1» с помощью микроспрея и снимают термодесорбционный спектр поверхностной ионизации лекарственного средства сонната. При этом наблюдается появление линейного пика, характерного для препарата соннат ~ 229 ± 10°C. Полученные термодесорбционные спектры регистрируют в компьютерной базе данных в качестве эталонного спектра. Результаты анализа показаны на рис. 2.

I, A



**Рис.2. ТДПИС-спектр сонната.**

Чувствительность метода составил  $10^{-10}$  г.

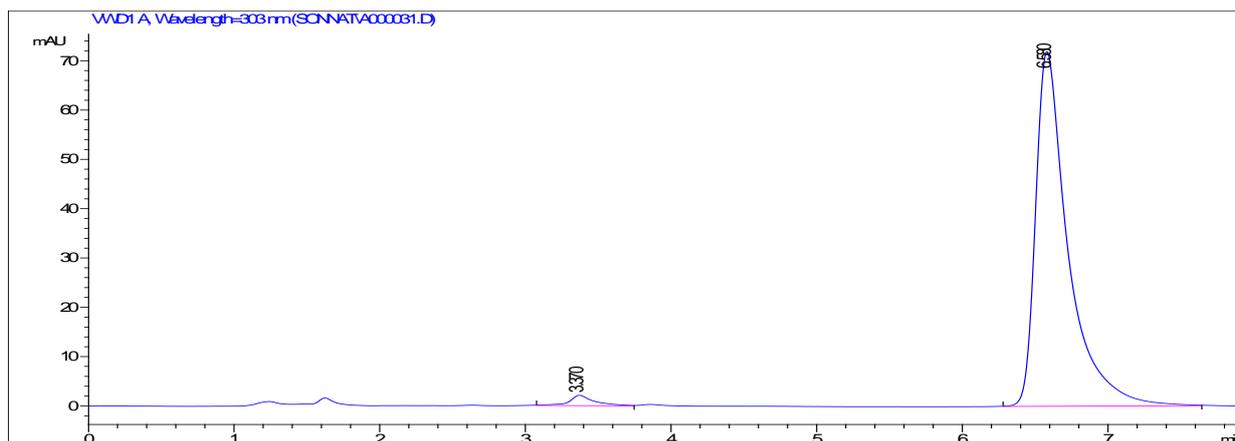
Изучены условия анализа сонната **методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.**

Эксперименты проводились на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 серии производства Agilent Technologies. Процесс основан на работе изократического насоса высокого давления, спектрофотометрического детектора, измерительного прибора объемом 20 мкл - инжектора Rheodyne и хроматографической колонки. Устройство полностью управляется компьютером с помощью программы «Chemstation Rev. B.0301».

В результате исследования были разработаны следующие хроматографические условия:

- подвижная фаза: ацетонитрил - 0,05 М раствор ацетата аммония (30:70);
- хроматографическая колонка: 150 x 3,0 мм, заполненная сорбентом Zorbax Eclipse XDB C-18 размером 3,5 мкм;
- температура - комнатная температура;
- длина волны обнаружения - 303 нм;
- продолжительность анализа - 10 минут;
- объем исследуемого образца - 20 мкл.

В этих условиях время удержания сонната составляло 6,580 минут (рис. 3).



**Рис.3. Хроматограмма рабочего стандартного образца сонната**

Изучены условия анализа сонната методом газовой хромато-масс-спектрометрии.

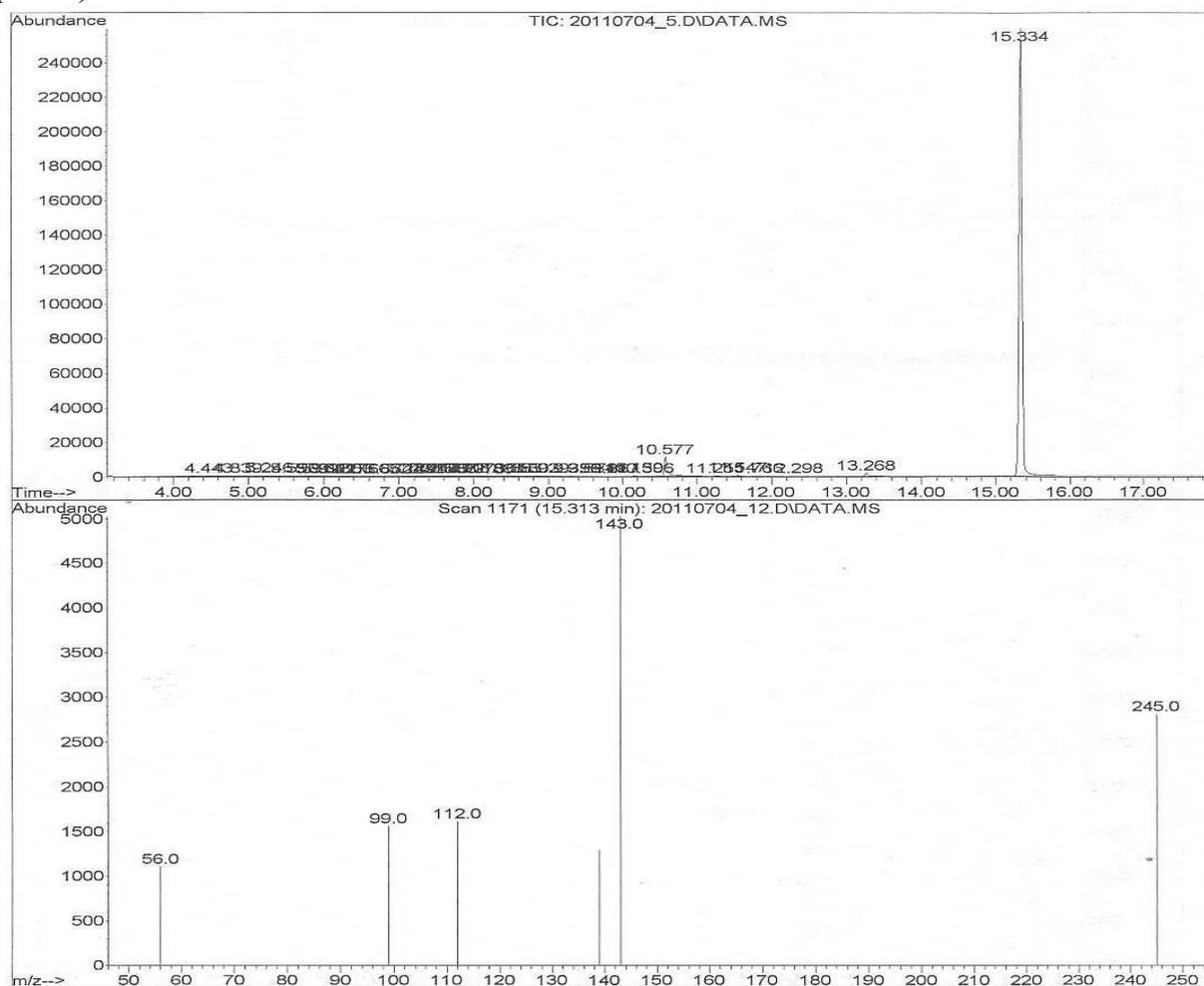
Эксперименты проводились на газожидкостном хроматографе с масс-спектрометрическим детектором, модель 5975N - 7890A, производства Agilent Technologies (США). Внутренний диаметр колонки составляет 0,25 мм, а длина составляет 15 м. В результате исследования были разработаны следующие хроматографические условия:

- стационарная фаза 5% фенилметилсилоксана на внутренней поверхности колонки;
- водород в качестве газа-носителя, скорость потока 2,5 мл / мин.;
- температура инжектора 280°C;
- температура интерфейса 280°C;
- температура колонки от 60°C до 280°C со скоростью 20°C / мин.;

- объем исследуемого образца составляет 1 мкл;
- продолжительность анализа составляет 25 минут.

Для анализа 0,1 мг/мл раствора сонната в этилацетате вводили в инжектор и хроматографировали. Идентификация пиков осуществлялась по времени удерживания и по масс-спектрам, используя библиотечные базы данных прибора.

Анализ полученных хроматограмм и масс-спектров свидетельствует о том, что масс-спектр исследованного образца характеризуется наличием устойчивых фрагментов, характеристических ионов, образующихся по общим путям фрагментации молекулярного иона. Ниже приведены хроматограмма и масс-спектр исследованного образца, где четко представлены молекулярный и типичные осколочные ионы исследованного вещества, а также их интенсивность, т.е.  $M^+245$  со временем удерживания 15,4 минуты осколочные ионы с массовыми зарядами 143, 112, 99, 56 м/з., что характерно для сонната (рис.4).

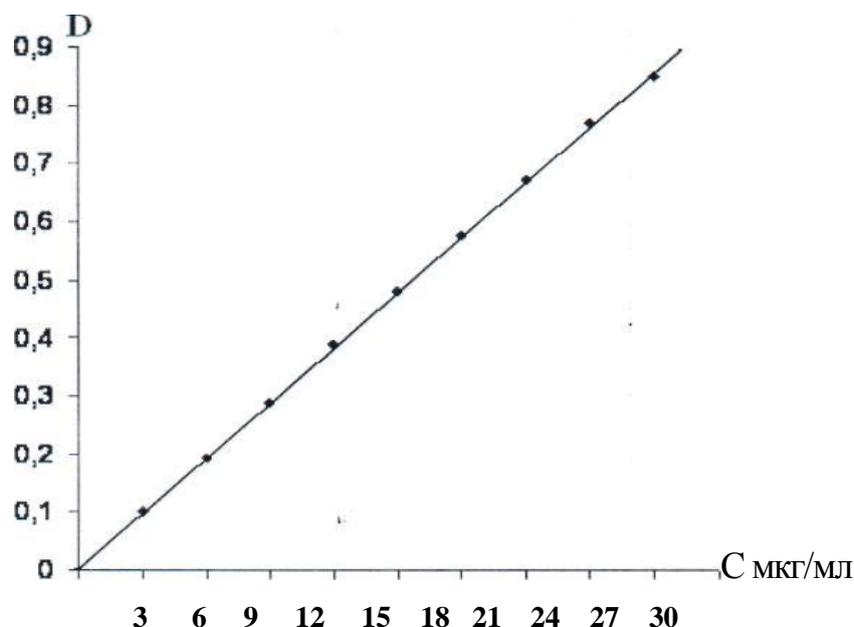


**Рис. 4. Хроматограмма и масс-спектр рабочего стандартного образца сонната.**

В третьей главе диссертации «Совершенствование методов количественного анализа препарата соннат и разработка новых методов» представлены результаты экспериментов по определению количества сонната с помощью методов УФ-спектрофотометрии, ТДПИС, ВЭЖХ. Эти методы

были использованы при анализе сонната в биологических объектах и биологических жидкостях, и было показано, что результаты, полученные с их помощью, являются достаточно точными.

Изучены условия количественного анализа сонната методом УФ-спектрофотометрии. Их относительные и средние значения молярного поглощения при больших длинах волн поглощения света в УФ-области спектра составляли 322,1 и 12525,8 соответственно. Количественный анализ сонната был рассчитан с помощью калибровочного графика (рис. 5).



**Рис. 5. График зависимости оптической плотности от концентрации**

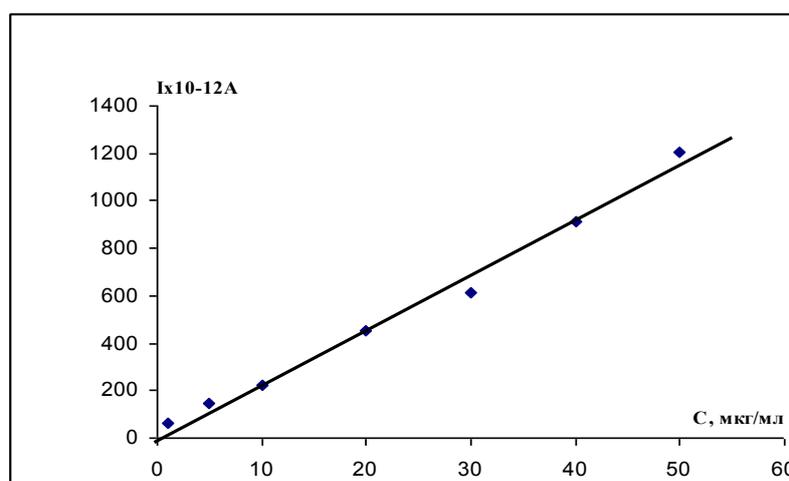
Количественный анализ препарата соннат методом термодесорбционной поверхностной ионизационной спектроскопии (ТДПИС) был выполнен на основе калибровочной кривой, построенной на основе показаний стандартных растворов образцов с точной концентрацией.

Для построения калибровочного графика готовили стандартные спиртовые растворы, содержащие 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 мкг/мл лекарственного средства сонната и с помощью микрошприца вводили в цилиндрическую в испарителе ленту прибора ПИИ-Н-С «Искович-1» по 1 мкл пять раз выполняли анализы и рассчитывали их средние значения (на основе пиков соната при  $\sim 229 \pm 10^\circ\text{C}$ ) и строили калибровочную кривую. Результаты, полученные в экспериментах, представлены в таблице 3 и на рис. 6.

Таблица 3

**Результаты исследования линейности разработанных условий  
ТДПИС (соннат ~ 229 ± 10°C) (n = 5)**

Концентрация раствора, мкг/мл	Количество лекарственного средства сонната, мкг	Значение высоты кривых ТДПИ спектров (значение силы тока $I \times 10^{-12}A$ )
1,0	1	62
5,0	5	145
10,0	10	225
20,0	20	452
30,0	30	613
40,0	40	909
50,0	50	1208



**Рис.6. Диаграмма зависимости высоты пика и концентрации раствора препарата сонната в условиях анализа ТДПИС**

В четвертой главе «Разработка условий для извлечения сонната из водной среды с использованием органических растворителей и изучение факторов, влияющих на них», рассматриваются факторы, влияющие на выделение сонната из водной смеси: рН раствора, природа органических растворителей, количество экстрактов и электролитов. Для изучения влияния природы органического растворителя на процесс выделение сонната, использовались такие растворители, как бутанол-1, диэтиловый эфир, бензол, хлороформ, гексан. РН среды оказывает большое влияние на процесс экстракции. Поэтому при использовании стандартных электролитов (ГОСТ 8.135-74, метрический стандартный титр РН) со значениями рН среды 1,56; 3,56; 4,01; 6,86; 9,18; а также приготовлен раствор с рН 12,45 и изучено их влияние на процесс экстракции.

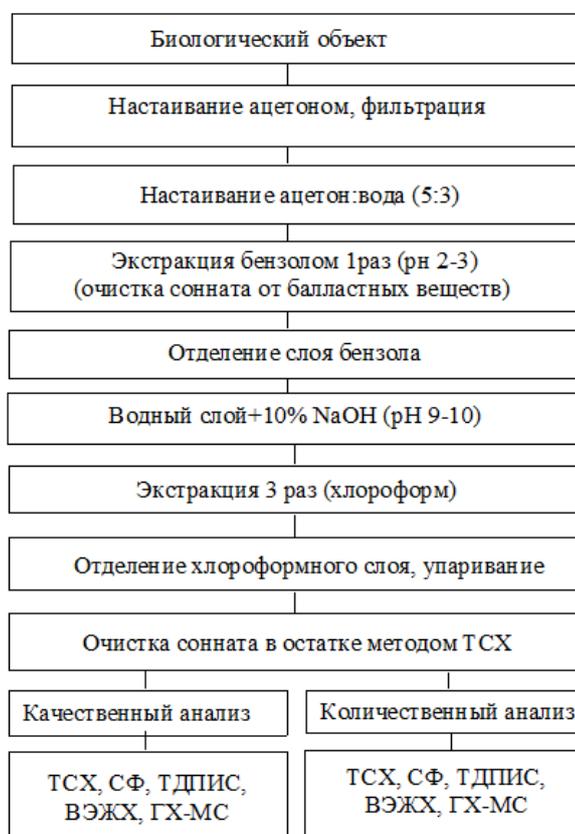
На следующем этапе процесса экстракции повторно экстрагировали хлороформом и изучали влияние электролитов на экстракцию. В качестве электролитов использовали сульфат аммония и хлорид натрия.

Установлено, что наиболее умеренной средой для сонната является рН-

9,18, а наиболее эффективным органическим растворителем оказался хлороформ, при пятикратной повторной экстракции хлороформом достигнуто выделение 92,15% сонната. Присутствие в качестве электролита сульфата аммония дало выделение 58%, а в присутствии хлорида натрия 61% сонната, т.е. было установлено отрицательное влияние электролитов на процесс экстракции сонната из водных растворов.

В этой главе приводятся результаты количественного анализа методами УФ-спектрофотометрии и ТДПИС используя условия экстракции из водного раствора при выделении сонната из биологических жидкостей (кровь, моча). Также соннат был выделен из модельных объектов мочи: 55,49%, 60,52%, 70,47%, 73,98% соответственно.

Пятая глава диссертации «**Разработка условий выделения препарата соннат из биологических объектов**» посвящена экспериментам по выделению сонната из различных биологических объектов. Проведено сравнительное изучение общих методов, используемых в судебной химии (подкисленной воды с использованием щавелевой кислоты, подкисленной воды с использованием 0,02 М серной кислоты и подкисленного спирта с использованием щавелевой кислоты) при выделении органических ядов из биологических объектов. Соннат выделяли из биологических объектов общими методами в количестве 28,57% методом подкисленной воды с использованием щавелевой кислоты, 49,07% методом подкисленной воды с использованием 0,02 М серной кислоты и 20,08% методом подкисленного спирта с использованием щавелевой кислоты.



**Рис. 7. Схема выделения сонната из биологических объектов ацетоно-водным методом**

По результатам анализа общими методами из биологических объектов выделяется недостаточное количество сонната. Исходя из этого целью является изолирование сонната ацетоно водным методом. Результаты, полученные в экспериментах, представлены в таблице 4 и на рис.7.

**Таблица 4**

**Результаты количественного анализа сонната,  
выделенного из биологического объекта**

№	Количество сонната, добавленного в биологический объект(печень), мг	Определено количество		Метрологические характеристики
		мг	%	
1	3,0	2,22	73,3	$X_{cp}=72,62\%$ $S^2=0,58$ $S_x=0,33$ $S=0,74$ $\Delta X=2,05$ $\Delta X_{cp}=0,92$ $E=2,82\%$ $E_{cp}=1,26\%$
2	3,0	2,28	73,4	
3	3,0	2,11	71,7	
4	3,0	2,19	72,6	
5	3,0	2,14	72,1	

С использованием этого метода выделение сонната было достигнуто в количестве 72,62%.

В шестой главе диссертации «**Изучение распределения препарата соннат во внутренних органах экспериментальных животных и его срока сохранения в биологических объектах**» приведены экспериментальные данные, посвященные изучению сохраняемости сонната при гнилостном разложении биологического объекта (печени), и влиянию этанола как консерванта на этот процесс, а также результаты изучения их ориентировочного распределения во внутренних органах и биологических жидкостях экспериментальных животных (кроликов).

Установлено, что количество сонната в биологическом материале по мере его гниения постепенно снижается и через 23 дня составляет 2,6%, а при консервировании объекта сохраняемость сонната удлиняется и через 120 дней определяется до 1,2%.

В контрольных опытах, проведенных параллельно с основными, результаты обнаружения и количественного определения сонната были отрицательными.

Для решения вопроса об отравлении токсическим веществом согласно правилам судебно-медицинской экспертизы необходимо брать на судебно-химическое исследование органы и ткани, в которых наблюдается максимальное содержание яда.

Результаты проведенных исследований на теплокровных животных показали, что наибольшее содержание сонната отмечается в печени, почках, легких, желудке, крови и моче. Следовательно, на судебно-химическую экспертизу целесообразно направлять именно эти органы в качестве объектов исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны методики качественного исследования современными физико-химическими методами, как ТСХ, УФ-спектрофотометрия, ТДПИС, ВЭЖХ, и ГХ-МС. Установлены пределы обнаружения сонната при использовании данных методов и применены для обнаружения сонната изолированного из биологических объектов и биологических жидкостей.

2. В результате систематического исследования разработаны методики количественного определения препарата изолированного из биологических объектов с помощью методов УФ-спектрофотометрии, ТДПИС и ВЭЖХ. Валидационная оценка рекомендованных методик количественного определения сонната в судебно-химических объектах позволила установить, что они дают воспроизводимые и достоверные результаты.

3. Изучены факторы влияющие на условия экстракции сонната из водных растворов и предложены оптимальные методики изолирования данного вещества из биологических жидкостей (крови и мочи).

4. Вследствии отсутствия возможности изолирования сонната из биологических жидкостей общими методами, предложено применение ацетонно-водного метода.

5. На подопытных животных установлено ориентировочное распределение сонната и выявлено, что наибольшее его количество определяется в печени, почках, легких, желудке, крови и моче, в связи с чем образцы этих объектов целесообразно направлять на судебно-химическое исследование при установлении факта отравления данным препаратом.

6. Изучена сохраняемость сонната в трупном материале и влияние факторов.

7. На основании полученных результатов подготовлены методические рекомендации для анализа сонната при проведении судебно-химической экспертизы вещественных доказательств, которые утверждены МЗ РУз и внедрены во все судебно-химические лабораторий Республики.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019. Far.32.01  
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**SULTANOVA ADOLAT AMINBAEVNA**

**OPTIMIZATION OF METHODS FOR CHEMICAL AND  
TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF SONNAT (ZOPICLONE)**

**15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy**

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

**Tashkent-2020**

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2019.2.PhD/Far54.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

**Scientific supervisor:** **Usmanalieva Zumrad Uktamovna**  
Candidate of pharmaceutical sciences, docent

**Official opponents:** **Kamilov Hojiasror Masudovich**  
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

**Khalilova Nilufar Shukhratillaevna**  
Candidate of pharmaceutical sciences

**Leading organization:** **Tashkent medicine akademy**

Defense will take place on « 4 » 12 2020 at the meeting of the Scientific Council DSC.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 10, Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of dissertation sent out on « 18 » 11 2020.  
(Protocol at the register № 10 dated « 18 » 11 2020).



**K.S.Rizayev**  
Chairman of scientific council on awarding scientific degrees, D.M.Sc.

**Yo.S.Karlieva**  
Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, D.Ph.Sc., professor

**F.F.Urmanova**  
Chairman of the scientific seminar underscientific council on award of scientific degrees of doctor of sciences, D.Ph.Sc., professor

## INTRODUCTION

(abstract of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD))

**The aim of the research** is to study the sonnate from a chemical-toxicological point of view, as well as the development of guidelines based on methods developed for biological objects and biological fluids.

**The object of the research** is a drug, a medicine and standard sonnate samples belonging to the group of cyclopyrrolones, which have a sedative and hypnotic effect in medical practice.

**The scientific novelty of research is as follows:**

the conditions for sonnate analysis were developed by TLC, UV spectrophotometry, TDPIS, HPLC, GC-MS, and on the basis of their specificity, the determination of sonnate from chemical-toxicological objects was proved;

the optimal conditions for the quantitative determination of sonnate in forensic chemical objects were developed by UV spectrophotometry, TDPIS and HPLC methods;

the optimal conditions for the extraction of sonnate from aqueous solutions with organic solvents and the influence on this process of various factors (the value of the pH of the medium, the nature of the organic); the amount of the solution and etc.) were established;

the methods of isolating the sonnate from biological objects and liquids were developed;

the distribution and accumulation of sonnate in the organism of poisoned laboratory animals was determined and biological objects were selected for carrying out a forensic chemical examination;

The terms of preservation of sonnate in biological objects and the influence of factors on this process have been established.

**Implementation of research results.** Based on the scientific results obtained by the improvement of methods of chemical and toxicological analysis of the preparation of sonnate (zopiclone):

Methodical recommendations "Separation and analysis of sonnates from biological objects and biological fluids" (02.12.2019, №8n-d / 293) were approved (Reference of the Ministry of Health dated November 4, 2020 No. 8n-z / 139). As a result, it was possible to quickly and accurately detect cases of sonnate poisoning;

The obtained scientific results on improving the methods of chemical and toxicological analysis of the drug are applied in the practice of the Republican Scientific-Practical Center of Forensic Medicine and the Bukhara branch of the Republican Scientific-Practical Center of Forensic Medicine (Ministry of Health November 4, 2020 8n-z / 139 reference number). As a result, in the event of poisoning with sonnate, it was possible to carry out a quick and accurate chemical-toxicological analysis of the sonnate from the composition of biological objects.

**The structure and the volume of the dissertation.** The content of the dissertation consists of an introduction, literature review, six chapters, conclusion, list of sources and appendices. The volume of the dissertation is 100 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Султанова А.А., Тожиев М.А. Зопиклоннинг ЮКХ усулда таҳлилини ишлаб чиқиш // Фармацевтика журнали.-Тошкент, 2010.-№4.-Б.38-40 (15.00.00., 24.12.2009 й.; №5).

2. Султанова А.А., Тожиев М.А. УБ-спектрофотометрик усулда зопиклоннинг миқдорий таҳлилини ишлаб чиқиш // Фармацевтика журнали.-Тошкент, 2010. -№3.-Б.35-37 (15.00.00., 24.12.2009 й.; №5).

3. Султанова А.А., Тожиев М.А., Нажимитдинова Н.Н. Хроматоспектрофотометрик усулда зопиклоннинг таҳлилини ишлаб чиқиш // Фармацевтика журнали.-Тошкент, 2010. -№3.-Б.33-35 (15.00.00., 24.12.2009 й.; №5).

4. Султанова А.А., Тожиев М.А. Зопиклон дори воситасини биологик объект ва биологик суюқликлардан ажратиб олиш усулини ишлаб чиқиш // Фармацевтика журнали.-Тошкент, 2012. -№2.-Б.30-32 (15.00.00., 1.07.2011 й.; №4).

5. Султанова А.А., Тожиев М.А. Зопиклонни термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усулида таҳлилини ишлаб чиқиш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-Тошкент, 2012. -№2.-Б.35-38 (15.00.00., №5).

6. Sultanova A.A., Usmanaliyeva Z.U. The termination of sonnat from biological object by GC-MS method // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Indiya, 2019. Vol.8, Issue 8. pp. 1488-1493 (RG=0.13).

7. Султанова А.А., Усманалиева З.У., Тожиев М.А. Суд-кимё амалиётида соннат дори воситасини юқори самарали суюқлик хроматография усулида таҳлил қилиш // Фармацевтика журнали.-Тошкент, 2019. -№3.-Б.42-47 (15.00.00., №2).

**II бўлим (II часть; II part)**

1. Султанова А.А., Усманалиева З.У., Тожиев М.А., Шукирбекова А.Б.. Определение сонната из биологических жидкостей методом газ-хромато-масс-спектрометрии. // Астана медициналық журналы.-Нур-Султан, 2019.-№3.-С.234-238.

2. Султанова А.А., Тожиев М.А. Зопиклон дори моддасини сувли эритмалардан органик эритувчилар билан экстракция жараёнини ўрганиш. // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2010.-205 б.

3. Султанова А.А., Тожиев М.А. Зопиклон дори моддасини биологик объект таркибидан ажратиб олиш усуллари қиёсий ўрганиш. // “Ўзбекистонда суд-тиббий хизматни такомиллаштиришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент,2011.-Б.151-154

4. Султанова А.А., Тожиев М.А. Зопиклон дори воситасини биологик объект таркибидан сувли ацетон усулида ажратиб олиш. //“Қонунийликни таъминлашда суд экспертизанинг ўрни” Республика идоралараро илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2011.-Б.155-157.
5. Султанова А.А., Тожиев М.А. Биологик суюкликлардан зопиклонни аниқлаш. // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2011.-280 б.
6. Султанова А.А., Тожиев М.А., Муслимов М. Суд-тиббий экспертиза амалиётида соннат дори воситасидан захарланиш ҳолатларини аниқлаш. // “Ўзбекистонда суд-тиббий хизматнинг ҳолати ва такомиллаштириш йўллари” илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2012.-Б.185-189.
7. Султанова А.А., Усмналиева З.У. Пешобдан ажратилган соннатни юқори самарали суюклик хроматография усулида таҳлил қилиш. // “Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истикболлар” халқаро илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2019.Б.492-494.
8. Султанова А.А., Усмналиева З.У. Изучение сохраняемость сонната в ткани печени и влияние этилового спирта на сохраняемость. // “Наука, образование, инновации: апробация результатов исследований” материалы международной научно-практической конференции.- Нефтекаменск, 2019. - С.880-884.
9. Султанова А.А., Усмналиева З.У. Изучение распределения сонната во внутренних органах отравленных лабораторных животных. // “ADVANCED SCIENCE AND OPEN INNOVATION” материалы VIII международной научно-практической конференции. -Томск,2020. -С.16-20.
10. Султанова А.А., Усмналиева З.У., Шодиев Ш.О. Суд-кимё амалиётида соннатни экспресс таҳлили. // “Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар” III халқаро илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2020. -Б.129-132.



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

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 230.

Гувоҳнома № 10-3719  
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.  
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.