

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МИРРАХИМОВА ТАНЗИЛА АХРОРОВА

ТЎҚ ҚИЗИЛ ЭХИНАЦЕЯ ВА ТИКАНЛИ АРТИШОК ЎСИМЛИКЛАРИ
АСОСИДА ОЛИНГАН ЯНГИ ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИНИ
СТАНДАРТЛАШ

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2021

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Миррахимова Танзила Ахроровна

Тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок ўсимликлари асосида олинган
янги дори препаратларини стандартлаш 3

Миррахимова Танзила Ахроровна

Стандартизация новых лекарственных препаратов, полученных на
основе растений эхинацеи пурпурной и артишока колючего..... 25

Mirrakhimova Tanzila Akhrorovna

Standardization of new medications received on the basis of plants
echinacea purple and artichoke prickly..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 50

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МИРРАХИМОВА ТАНЗИЛА АХРОРОВА

ТЎҚ ҚИЗИЛ ЭХИНАЦЕЯ ВА ТИКАНЛИ АРТИШОК ЎСИМЛИКЛАРИ
АСОСИДА ОЛИНГАН ЯНГИ ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИНИ
СТАНДАРТЛАШ

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси** ҳузуридаги **Олий аттестация комиссиясида B2019.1.DSc/Far.22** 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 маслаҳатчи: Олимов Нemat Каюмович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: Комялов Хожназор Масудович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Рамазонов Нурмурод Шералиевич
кимё фанлари доктори, профессор

Матчанов Алимжон Даалатбоевич
кимё фанлари доктори

Етакчи ташкилот: Ўз ССВ ҳузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «5» 2004 соат 10 даги мажлисида бўлиб ўтди. (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 тагишиш мумкин (16 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел. (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2021 йил «15» 04 кунни тарқатилди.
(2021 йил «15» 04 даги 10 рақамли р.р.р. бағиномаси).



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 кенжадаги илмий семинар раиси, фарм.ф.д., профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, бугунги кунда, ер юзи аҳолисининг 1/3 қисми жигар ва ўт йўллари хасталикларига чалинган. Ҳаёт тарзининг жадал равишда ўзгариши организмни «Оксидловчи стресс» номини олган жавоб реакциясига ундайди ва ушбу жавоб реакцияси натижасида орган ва тўқималарда эркин радикаллар концентрацияси ортади ҳамда жигар касалликларига олиб келади. Шунинг учун ушбу касалликларни даволаш мақсадида доривор ўсимликлар асосида олинган гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи дори препаратлари ассортиментини кенгайтириш, уларни сифат меъёрларини аниқлаш ва стандартлаш фармацевтика соҳасида муҳим аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳонда доривор ўсимликлар хомашёси асосида гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи юқори самарали дори воситаларини ишлаб чиқиш ва сифатини назорат қилиш учун янги биологик фаол модда (БФМ)лар манбаини аниқлаш борасидаги тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада, ўсимлик хомашёси таркибидаги биологик фаол моддаларни динамик усули ёрдамида ажратиб олиш, ишлаб чиқилган дори воситалар сифатини газ суюқлик ва юқори самарали суюқлик хроматографияси, ультрабинафша ҳамда масс-спектроскопия усулларида баҳолаш ва стандартлаш бўйича илмий тадқиқотлар устувор йўналишларда олиб борилмоқда.

Республикамизда, айниқса кейинги йилларда яратиб берилётган кенг имкониятлардан фойдаланган ҳолда, доривор ўсимликлар хомашёси асосида дори воситаларни ишлаб чиқариш, жумладан: жигар ва ўт йўллари касалликларни даволашда қўланиладиган препаратларни яратиш, уларни ҳар томонлама такомиллаштириш бўйича катта кўламдаги ишлар олиб борилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассасаларини арзон, самарали ҳамда сифатли дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича долзарб масалалар белгилаб берилган. Бу борада, республика иқлимига чидамли интродукция қилинган табиий хомашёлардан субстанциялар олишнинг замонавий усуллари кўллаган ҳолда ноҳўя таъсирлардан холи гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи фитокомпозициялар яратиш бўйича тадқиқотларни ривожлантириш муҳим илмий йўналишлардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2018

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

йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2015 йил 20 апрелдаги 32-сон «Доривор ўсимликлар асосидаги дори воситаларини ва биологик фаол кўшимчаларни (БФҚ) маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқаришни ривожлантиришнинг чора-тадбирлари» тўғрисидаги баёни ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи². Шифобахш ўсимликлар асосида дори воситаларини яратиш, таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, уларни стандартлашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi (АҚШ), Department of Pharmacology, Johannes Gutenberg University ва Physiologisch-chemisches Institut der Universita (Германия), Community Health Sciences, University of London, Cranmer Terrac (Буюк Британия), Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources (Эрон), Instituto de Investigaciones Farmacologicas ININFA (Аргентина), Department of Biology, Science Faculty, Selcuk University (Туркия), Departments of Pharmacology and Molecular Bacteriology, The University of Tokushima (Япония), Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing ва Huazhong University of Science and Technology (ХХР), Faculty of Biotechnology, College of Applied Life Sciences, Cheju National University ва National Institute of Subtropical Agriculture (Жанубий Корея), Харьков миллий фармацевтика университети, Украина доривор ўсимликлар институти (Украина), Самара Давлат тиббиёт университети, Санкт Петербург давлат кимё фармацевтика университети, Россия доривор ва ароматик ўсимликлар илмий текшириш институти, Бошқирдистон давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)да олиб борилмоқда.

Доривор ўсимликлардан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, улар асосида дори воситаларни ишлаб чиқиш, сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш ва стандартлашга оид дунёда олиб борилган тадқиқотлар натижасидан қатор, жумладан куйидаги илмий натижалари олинган: *Cynara scolymus L.* ўсимлигидан оксидолчин кислоталари ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқилган (University of Tehran, Эрон), *Cynara L.*

² Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотларни маълумотлари www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content, www.scopus.com манбалар асосида кўриб чиқилган

туркумига мансуб ўсимликларнинг аминокислоталари таркиби аниқланган (Aristotle University of Thessaloniki, Миср), *Echinacea purpurea* L. нинг ўсимлик хомашёси ва унинг асосидаги экстрактларнинг кимёвий таркиби аниқланган (Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Россия Федерацияси), *Echinacea purpurea* L. асосида ишлаб чиқилган куруқ экстракт ва настойканинг фармакологик хусусиятлари аниқланган (Самара Давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси), *Echinacea purpurea* L. ва *Scynara scolymus* L. экстрактлари таркибидаги флавоноидлардан рутин, кверцетин, цинарозид, лютеолин, оксидолчин кислоталаридан хлороген, қахва кислоталарининг таҳлил усуллари ишлаб чиқилган (Пятигорск фармацевтика давлат академияси, Россия Федерацияси).

Дунёда шифобахш ўсимликлар асосида янги дори воситаларини яратиш, жумладан куйидаги устувор йўналишларда қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда: иқтисодий ва терапевтик жиҳатдан самарадор табиий хомашёлар асосида жигар хасталликларини даволашда қўлланиладиган ўсимлик субстанциялари ва улар асосида моно- ва комбинирланган тайёр дори шакллари яратиш; аналитик таҳлил усуллари валидация қилиш; сифатни назорат қилиш лабораторияларида аниқ ва сезгир таҳлил усуллари қўллаш, фармацевт-аналитик фаолияти учун амалий ёрдам кўрсатиш; фитопрепаратлар таркибидаги асосий таъсир этувчи биологик фаол моддаларни замонавий инструментал усулларда идентификация қилиш услубларини қўллаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан ўсимлик хомашёлари асосида ишлаб чиқилган тиндирма ҳамда экстрактларни сифат ва миқдорий таҳлил усуллари яратилган, улар негизида янги дори воситалари олинган.

Дунё миқёсида гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи таъсирга эга дори воситаларни ишлаб чиқиш, уларнинг кимёвий таркибини тадқиқ этиш, сифатини назорат қилиш ва стандартлаш бўйича O.S.Wolfbeis, X.F.Zhu, H.X.Zhang, Y.T.Tanaka, K.Tanaka, H.Kojima, A.Mutalib, E.Azzini, R.Bugianesi, F.Romano, G.Ben-Hod, S.Doğan, Y.Turan, H.Ertürk, R.Dosi, A.Daniele, V.Guida, L.Ferrara, A.S.El Senousy, M.A.Farag, D.A.Al-Mahdy, E.Fateh, B.Barrett, R.Bauer, H. Becker, M. A. Bukovsky, R. Cheminat, R.A.Zawatzky A.R.Burger, R.P.Torres, J.Warren, A. Rehman, H.D.Proksch, И.Л.Лунева, В.А.Челембитько, Т.В.Орловская, Л.И.Драник, Т.А. Патсаев, Н.Т.Ильясова, Н.М.Мамедалиева, О.С.Леонович, Р.И.Стрюк, Л.Н.Павлова, Е.В.Соколова, И.А.Утц, Е.В.Авдеева, Н.Н.Богдашев, А.Д.Гордиенко, Е.П.Федорова, В.А.Куркин, С.М.Николаев, А.Д.Бакуридзе, В.Н.Самородовларнинг илмий таъдқиқотларини таъкидлаш лозим.

Ўсимлик хомашёси асосида жигар ва ўт йўллари касалликларини даволашда қўлланиладиган дори воситаларини ишлаб чиқиш, фармакологик фаоллигини ўрганиш бўйича Х.У.Алиев, А.Н.Юнусходжаев, Р.Т.Туляганов,

Қ.А.Убайдуллаев, А.А.Абзалов, А.Я.Ибрагимов, Х.М.Комилов, Н.К.Олимов, А.Қ.Саидвалиевлар илмий тадқиқот ишларини олиб борганлар.

Мазкур диссертация иши тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок хомашёлари асосида гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи суюқ (экстракт, настойка) ва қаттиқ (куруқ экстракт, капсула ва фильтр пакетчали чой) дори шакллари кўринишидаги препаратларни ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ИЗ-2017091854 «Ўзбекистонда етиштирилаётган тиканли артишок (*Synara scolymus* L.) хомашёси асосидаги ўт ҳайдовчи таъсирга эга бўлган «Цинарон Био» дори препаратини ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш» (2018-2019 йй) инновацион лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади доривор ўсимлик хомашёлари асосида олинган янги гепатопротектор ва ўт ҳайдовчи таъсирга эга бўлган дори воситаларининг сифатини назорат қилиш ҳамда уларни стандартлаш учун замонавий таҳлил усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

маҳаллий тўқ қизил эхинацея асосида ишлаб чиқилган куруқ экстрактнинг сифатини баҳолаш ва назорат қилиш ҳамда стандартлаш мезонларини аниқлаш;

маҳаллий тиканли артишок хомашёси асосида олинган гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи таъсирга эга бўлган суюқ экстрактининг сифатини баҳолаш, назорат қилиш ҳамда стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

маҳаллий тиканли артишок хомашёси асосида олинган гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи таъсирга эга бўлган «Цинарон Био» 450 мг ли капсулаларининг сифатини баҳолаш, назорат қилиш ҳамда стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

маҳаллий тиканли артишок хомашёси асосида ишлаб чиқилган сафро ҳайдовчи таъсирга эга бўлган «Гепатонорм» чойи ҳамда настойкаси БФҚни кимёвий таркибини аниқлаш;

таҳлил этилган препаратларнинг фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш;

тадқиқ этилган дори препаратлари учун сифат меъёрларини белгилаш натижалари асосида меъёрий ҳужжатларни тузиш ҳамда уларни тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш учун ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат Маркази» ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон ҳудудида маҳаллийлаштирилган тўқ қизил эхинацея ўсимлигининг куруқ экстракти, тиканли артишок асосида олинган суюқ экстракт, «Цинарон Био» капсулалари, «Гепатонорм» БФҚлари танланган.

Тадқиқотнинг предмети препаратлар таркибидаги БФМларни ажратиб олиш ҳамда аниқлаш, сифатини баҳолаш ва назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш, фармацевтика корхоналарининг назорат-таҳлил лабораториялари амалиётига ишлаб чиқилган таҳлил усуллари жорий этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни олиб бориш жараёнида кимёвий (юққа қатламли хроматография), физик-кимёвий (спектрофотометрия, масс-спектрометрия), замонавий инструментал (юқори самарали суюқлик хроматографияси) ва фармакологик таҳлил усуллари ҳамда компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор маҳаллий тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок ўсимликлари хомашёси асосида олинган қуруқ ва суюқ экстрактларнинг таркибида БФМларидан флавоноидлар, аминокислоталар, аскорбин кислотаси, витаминлар, макро- ва микроэлементлар, моносахаридлар, ошловчи моддалар аниқланган;

тўқ қизил эхинацея қуруқ экстракти сифатини баҳолаш ҳамда стандартлашнинг юқори самарали суюқлик хроматографияси, масс-спектрометрия усуллари ишлаб чиқилган;

суюқ экстракт сифатини ультрабинафша ва масс-спектроскопия усуллари асосида баҳолаш ҳамда стандартлашнинг мақбул услублари ишлаб чиқилган;

«Цинарон Био» 450 мг ли капсулаларининг чинлиги ва миқдорий таҳлилинини олиб бориш учун юқори самарали суюқлик хроматография усули ишлаб чиқилган ҳамда оксидолчин кислоталари йиғиндиси хлороген кислотасига нисбатан стандартлаш меъёрлари ишлаб чиқилган;

тиканли артишок асосида ишлаб чиқилган «Гепатонорм» БФҚсининг сифат меъёрлари белгиланган ва унинг биологик самарадорлиги ҳамда безарарлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок асосида олинган экстрактларнинг ёт моддалардан хоилилиги ҳамда қахва, долчин ва хлороген кислоталари каби специфик биологик фаол моддаларни назорат қилиш мезонлари ишлаб чиқилган;

тиканли артишок асосида «Гепатонорм» БФҚ ишлаб чиқилган ҳамда унинг гепатопротектив фармакологик фаоллиги ва захарсизлиги аниқланган, шунингдек, мазкур қўшимчага меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган натижаларнинг ишонччилик даражаси замонавий математик, статистик таҳлил усуллар, кимёвий, физик-кимёвий, клиник текширувлар асосида тасдиқланган. Олиб борилган тадқиқотлар тажриба-саноат ишлаб чиқариш жараёнида апробациядан ўтганлиги билан синаб кўрилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти фармакотерапевтик самарадорлиги экспорт

қилинадиган дори воситаларидан кам бўлмаган гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи препаратларни ишлаб чиқариш имконияти билан белгиланганлиги ҳамда уларнинг сифатини газ суюқлик ва юқори самарали суюқлик хроматографияси ҳамда ультрабинафша спектроскопия усуллари ёрдамида назорат қилиш имкони ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Цинарон Био» 450 мг ли капсулалари ва «Гепатонорм» фитокомпозицияга ишлаб чиқилган замонавий усуллар меъёрий ҳужжатлар таркибига киритилганлиги ҳамда уларни лаборатория таҳлили жараёнида қўлланилиши ушбу препаратлар ва биологик фаол моддаларни сифатини тезкор баҳолашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок ўсимликлари асосида олинган янги дори препаратларини стандартлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Қуритилган тиканли артишок баргларида сувли спиртли экстракт олиш усули»га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№IAP 05409, 12.05.2017 й). Натижада маҳаллий тиканли артишок асосида суюқ экстракти янги усулда ишлаб чиқариш имконини берган;

«Цинарон Био» 450 мг капсулалари учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-22175941-2999-2016) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома № 01214/12/16). Натижада маҳаллий тиканли артишок хомашёсидан олинган гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи дори воситалари ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

«Гепатонорм» биологик фаол қўшимчалар учун Техник шартлар тасдиқланган (Ts 15005859-09:2018) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 15005859-09:2018). Натижада «АКТASH» хусусий фармацевтик ишлаб чиқариш корхонасида «Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи ва настойкаси биологик фаол қўшимча ишлаб чиқариш имконини берган;

«Remedy Group» Ўзбек-Британия қўшма корхонаси билан ҳамкорликда «Цинарон Био» 450 мг капсулалари учун ишлаб чиқилган тажриба саноат регламенти тасдиқланган (ОПР 08378-422888261-2016). Натижада мазкур тажриба-саноат регламентининг тасдиқланиши гепатопротектор ва сафро ҳайдовчи таъсирга эга дори воситасининг сифатини белгиловчи меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий

натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола (8 та республика ва 3 та хорижий журналларда) чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 172 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган илмий тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ҳамда предмети тавсифланган, республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги ёритиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок асосида олинган препаратларнинг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок таркибидаги биологик фаол модда (БФМ)лар ва улар асосида олинган препаратларнинг замонавий ҳолати, Ўзбекистонда рўйхатдан ўтган гепатопротектор таъсирига эга дори воситаларининг ассортиментини ўрганиш натижалари, тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок асосида олинган препаратларнинг фармакологик хусусиятлари уларнинг тиббиётда қўлланиши, фенилпропаноидлар гуруҳи бирикмаларининг классификацияси ҳамда уларни ўсимликлар оламида тарқалиши келтириб ўтилган.

Диссертациянинг «**Илмий тадқиқотда фойдаланилган хомашё, ёрдамчи моддалар ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида фойдаланилган реактивлар, намуналардаги БФМларни ажратиб олиш ва тадқиқ этиш усуллари, уларни идентификация қилиш, физик-кимёвий тадқиқот усуллари ёрдамида препаратларнинг кимёвий таркибини ўрганиш услублари ёритилган.

Намуналардаги флавоноидларни аниқлаш юпқа қатламли хроматография (ЮҚХ) ва кимёвий-аналитик реакциялар ёрдамида амалга оширилди. Оксидолчин кислоталарни сифат таркибини аниқлаш қоғоз хроматографияси (ҚХ) усулида хроматогафик камерада амалга оширилган. Бунинг учун тадқиқ этилаётган препаратлардан спиртли ва сувли эритмалар ва ажратмалар тайёрланиб, кўзгалувчан фаза сифатида 2% сирка кислотасидан фойдаланилган. Хроматогафик қоғозда УБ нурлари таъсирида ҳаво рангдаги флюориссенцияланувчи доғлар кузатилган.

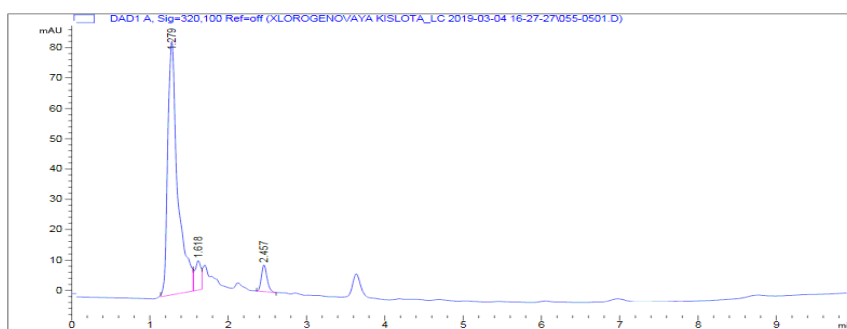
Олинган натижаларга кўра тиканли артишок суюқ экстракти (СЭ), «Цинарон Био» 450 мг капсулалари, «Гепатонорм» настойкаси ва фильтр пакетчали чойлари, тўқ қизил эхинацея қуруқ экстракти (ҚЭ) таркибида флавоноидлар, оксидолчин кислоталар, ошловчи моддалар, аскорбин кислотаси ва аминокислоталар сақланиши аниқланган.

«Ўзбекистонда етиштирилаётган тўқ қизил эхинацея курук экстрактивнинг кимёвий таркибини ўрганиш ва сифат кўрсаткичларини аниқлаш» деб номланган учинчи бобда маҳаллий тўқ қизил эхинацея асосида ҚЭ ни олиш усули, мазкур экстракт БФМларининг сифат ва миқдорий таркибини ўрганиш ҳамда олинган натижалар асосида ҚЭни стандартлаш усуллари тўлиқ ёритиб берилган.

ҚЭни олиш учун майдаланган (5 мм) хомашёни КД-2КУ экстракторига жойлаштирилди ва «Ойнасимон юза» ҳосил бўлгунига қадар сув узатилади. Экстракциялаш 24 соат давомида доимий 70°C ҳароратда олиб борилган. Биринчи ажратманинг 20 л тоза ва курук идишга ўтказилиб, экстракциялаш яна шу тарзда икки мартаба олиб борилган. Бунда олинган ажратмаларнинг ҳажми 35 л ни ташкил этди. Олинган экстрактлар бирлаштирилиб, пахта фильтр орқали филтрланади ҳамда вакуум буғлатгичи ёрдамида 5,2 л ҳажмгача қуюлтирилди. Экстрактни қуритиш қуйидагича олиб борилди: қуритиш токчаларнинг юзасига полиэтилен плёнкалари қопланди ва уларнинг устига масса қуйилди, сўнг токчалар қуритиш шкафларига жойланиб, буғланаётган суюқликни тортиб олиши мақсадида вакуум насосини ишлатган ҳолатда 60°C ҳароратда 1,5 соат мобайнида қуритилди. Қуритиб олинган масса РП-19 русумли майдалагичда кукун ҳолигача майдаланди. ҚЭ ни чиқиш унуми 22% ни ташкил этди.

Тайёр ҚЭнинг ДФ талабларига мувофиқ тасвирланиши, намлик, оғир металллар, кулланиш даражаси каби сон кўрсаткичлари аниқланди. Ташқи кўриниши бўйича ҚЭ жигар рангдаги ўзига хос ширин ҳидли сочилувчан кукун бўлиб, намлиги 3,5% ни, кулланиш даражаси 0,16% ни ташкил этди, оғир металллар миқдори бўйича ХІ ДФ талабларига жавоб берди.

ҚЭнинг сувли эритмасидаги (1:50 нисбат) хлороген кислотасининг миқдорий таҳлили ЮССХ усулида олиб борилди, унинг таркибида хлороген кислотаси 2,44% сақланиши аниқланди (1-расм).



1-расм. Тўқ қизил эхинацея курук экстракти таркибидаги хлороген кислотаси хроматограммаси

ҚЭ таркибидаги витамин В₁ ва витамин В₂ лар миқдорий жиҳатдан ДФ ХІ кўрсатмасига мувофиқ СФ усулида аниқланиб, витамин В₁ миқдори 4,56 мкг/мл ни, витамин В₂ 4,12 мкг/мл ни ташкил этиши тасдиқланди.

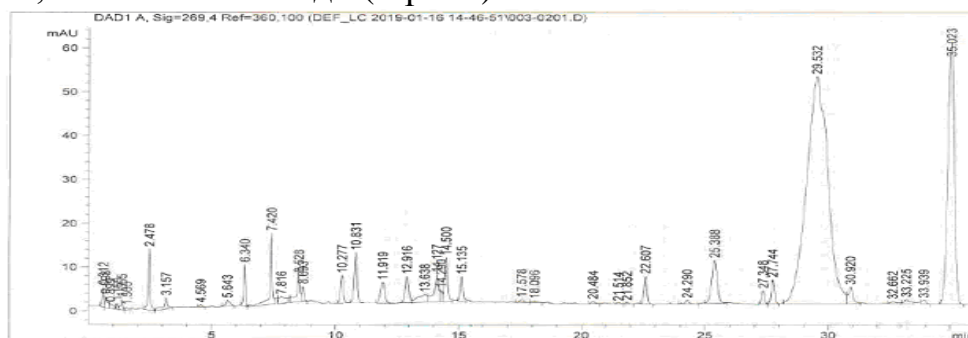
ҚЭнинг элемент таркиби масс-спектрометрия усулида аниқланди. Элемент таҳлил натижаларига мувофиқ, унинг таркибида қуйидагилар нисбатан кўпроқ миқдорда сақланиши маълум бўлди: натрий (240,0 мг/кг),

калий (18000,0 мг/кг), кальций (15000,0 мг/кг), магний (6900,0 мг/кг), фосфор (100,0 мг/кг), алюминий (900,0 мг/кг), барий (110,0 мг/кг), темир (2600,0 мг/кг) ва марганец (100,0 мг/кг).

Тўқ қизил эхинацея ҚЭ таркибидаги аскорбин кислотаси ДФ ХІ кўрсатмасига мувофиқ титриметрик усулида аниқланиб, унинг миқдори 1,75 мкг/мл ни ташкил этди.

ҚЭ таркибидаги ёғ кислоталари метил эфирларини аниқлаш хромато-масс-спектрометрик усулда олиб борилиб, бунда толуол ёрдамида экстракцияланган ва эритувчи тўлиқ учуриб юборилган қолдиққа ишлов берилганидан сўнг унинг ёғ кислоталари таркиби ЮССХ усулида амалга оширилди. ҚЭ таркибида ёғларнинг излари аниқланиб, унинг ёғлилик даражаси 0,3% ни ташкил этди ва унга ёғ кислотаси (пальмитин кислотаси 36,75%, стеарин 52,38% ва линол кислотаси 10,87%) идентификация қилинди.

ҚЭ таркибидаги аминокислоталарнинг миқдори ЮССХ усулида тадқиқ этилди. Тўқ қизил эхинацея ҚЭ аминокислота таркибини ўрганиш натижасида 17 та аминокислота аниқланиб, улардан 9 таси алмашинмайдиган аминокислоталар—валин, треонин, изолейцин, фенилаланин, метионин, лейцин, лизин, лизин НСІ ва аргинин эканлиги кўрсатиб берилди. Оқсил миқдори 4,1% ни ташкил этди (2-расм).



2-расм. Тўқ қизил эхинацея курук экстракти аминокислоталарнинг хроматограммаси

80% этил спирти ёрдамида ҚЭнинг сувдаги эритмаси таркибидаги чўктириб олинган полисахаридлар 0,3г ёки 7,2% ни ташкил этди. Чўкманинг таркибидаги моносахаридларни идентификациялаш қоғоз хроматографияси усулида амалга оширилди. Гидролизат таркибида урон кислоталари, галактоза, глюкоза излари, арабиноза ва ксилозалар аниқланди. Ҳосил бўлган доғларнинг интенсивлигига қараганда гидролизат таркибида урон кислоталари кўпчиликти ташкил этди.

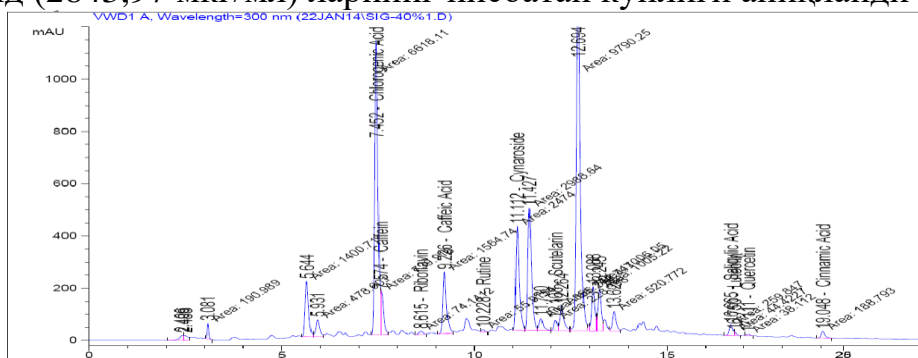
ҚЭнинг сифат назорати тасвирланиши, чинлиги, қуриштиш жараёнида массанинг йўқотилиши, оғир металллар, микробиологик тозаллиги ва миқдорий таҳлил каби кўрсаткичлари асосида ўтказилди. ҚЭ жигар рангдаги, ўзига хос ширин ҳидли сочилувчан кукун бўлиб, таркибидаги хлороген кислотаси миқдори 2,0% дан кам бўлмаслиги, қуриштиш жараёнида массанинг йўқотилиши 5% дан ошмаслиги мақсадга мувофиқ деб топилди. Микробиологик тозаллиги бўйича препарат ХІ ДФ 2-нашри ва №2 сонли 3.2 қисми талабларига жавоб бериши аниқланди.

«Ўзбекистонда етиштирилаётган тиканли артишок асосидаги суюк экстрактнинг кимёвий таркибини ўрганиш ва сифат кўрсаткичларини аниқлаш» деб номланган тўртинчи бобда тиканли артишок асосида СЭ ни олиш усули, унинг БФМларининг сифат ва миқдорий таркибини ўрганиш ҳамда олинган натижалар асосида СЭни стандартлаш усуллари келтирилган.

Тиканли артишок хомашёси асосида сувли спиртли СЭ олиш усули ишлаб чиқилди. СЭни олиш қуйидагича амалга оширилди: 50 кг 2-6 мм катталиқда майдаланган хомашё экстракторга жойлаштирилиб, 40% ли этил спирти билан 1 соат давомида ивителиб, сўнг 40% этил спирти ёрдамида 1:5 нисбатда 7 соат давомида экстракцияланди. Экстрактнинг хомашёнинг умумий массасига нисбатан 85% (42,5 кг) ҳажми тоза идишга қуйиб олиниб, унинг қопқоғи маҳкам беркитиб олиб қўйилди (экстракт №1). Шундан сўнг экстракторга 40% этил спирти «Ойнасимон юза» ҳосил бўлгунига қадар узатилиб, экстракция 7 соат давом эттирилди. Сўнг экстрактордаги барча суюқлик тоза ва қуруқ идишга ўтказиб олинди (экстракт №2). Экстракция шу тарзда яна 4 мартаба 7 соат давомида олиб борилди. Ҳар бир экстракциядан сўнг суюқлик экстракт №2 солинган идишга ўтказилди. Иккинчи идишдаги экстрактни вакуум бўғлатувчи ускуна ёрдамида қуюқлаштириш амалга оширилди. Суюқликнинг умумий ҳажми экстракция учун олинган хомашёнинг 15% массасигача (7,5 кг) келгунига қадар давом эттирилди ва экстракт №1 ва №2 лар бирлаштирилди ҳамда хона ҳароратида 2-3 соат давомида тиндирилди. Тиндирилган экстракт пахта фильтри орқали тоза, қуруқ ва жигар рангдаги шиша идишга сузиб олинди.

Тайёр СЭнинг ДФ талабларига мувофиқ қуйидаги сон кўрсаткичлари аниқланди: тасвирланиши, рН, оғир металллар, қуруқ қолдиқ, зичлик, спирт миқдори. Ташқи кўриниши бўйича СЭ жигар ранг тусдаги ўзига хос хидли суюқлик бўлиб, рН 5,14, қуруқ қолдиқ 14,24%, зичлиги 1,076 г/см³, спирт миқдори 23,86% ни ташкил этди, оғир металллар миқдори бўйича ХІ ДФ талабларига жавоб берди.

СЭнинг 10 баробар тозаланган сув билан суюлтирилган эритмаси БФМлар миқдорий таҳлили ЮССХ усулида амалга оширилди, унинг таркибида хлороген (5119,32 мкг/мл), қаҳва (344,26 мкг/мл) кислоталари, цинарозид (2843,97 мкг/мл) ларнинг нисбатан кўплиги аниқланди (3-расм).



3-расм. Артишок суюк экстрактининг хроматограммаси

Тиканли артишок СЭ таркибидаги оксидолчин кислоталарининг йиғиндиси хлороген кислотасига нисбатан СФ усули ёрдамида 329±2 нм

тўлқин узунлигида аниқланиб, оксидолчин кислоталари ўртача 2,09% ташкил қилди. Таққосланувчи эритма сифатида 50% этил спирти хизмат қилди.

Тажрибаларда параллел равишда, юқоридаги билан бир хил шароитда текширилувчи эритмага нисбатан аналогик тарзда тайёрланган хлороген кислотаси стандарт намуна эритмасининг (СНЭ) оптик зичлиги аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

Тиканли артишок суюқ экстракти таркибидаги оксидолчин кислоталарнинг хлороген кислотага нисбатан миқдори

Оптик зичлиги, D	Оксидолчин кислоталари йиғиндиси, %	Метрологик тавсифи
0,354	2,10	$\bar{X} = 2,09$ $S = 0,0091$ $S_{\bar{x}} = 0,0041$ $\Delta X = 0,023$ $\Delta \bar{X} = 0,010$ $\varepsilon = 1,10$ $\bar{\varepsilon} = 0,48$
0,353	2,098	
0,354	2,10	
0,352	2,093	
0,353	2,098	

СЭ таркибидаги витамин В₁ ва В₂ лар миқдори ДФ талабига мувофиқ СФ усулида тадқиқ этилди. Тадқиқот натижаларига кўра витамин В₁ 0,56 мкг/мл ни, витамин В₂ 0,25 мкг/мл ташкил қилди.

Тиканли артишок СЭ таркибидаги ошловчи моддалар ўртача 2,36% ни ташкил этди.

СЭнинг элемент таркибини масс-спектрометрия усулининг таҳлил натижаларига кўра унинг таркибида муҳим биоэлементлардан натрий (1300,0 мг/кг), калий (14000,0 мг/кг), магний (1000,0 мг/кг), фосфор (730,0 мг/кг), кальций (540,0 мг/кг), олтингугурт (110,0 мг/кг), рух (5,2 мг/кг) ва мис (8,7 мг/кг) нисбатан кўпроқ миқдорда сақланиши аниқланди.

Тиканли артишок СЭнинг 0,1% ортофосфат кислотаси билан 10 марта (v/v) суюлтирилган ва центрифугаланган эритмаси таркибидаги аскорбин кислотасининг миқдорий таҳлили ЮССХ усулида олиб борилиб, унинг миқдори 14,2 мкг/мл (ушланиш вақти 2,455 дақ., чўққи майдони 53,17 mAU*s) ни ташкил этди.

Тиканли артишок асосидаги СЭнинг аминокислота таркибини ўрганиш натижасида 16 аминокислота аниқланиб, уларнинг 9 таси алмашинмайдиган аминокислоталар—валин, треонин, метионин, изолейцин, лейцин, лизин, фенилаланин, гистидин ва аргинин эканлиги кўрсатиб берилди. Оқсил миқдори 15,0% ни ташкил этиб, унда алмашинадиган аминокислоталардан пролин, глутамин ҳамда аспарагин нисбатан кўпроқ сақланиши маълум бўлди.

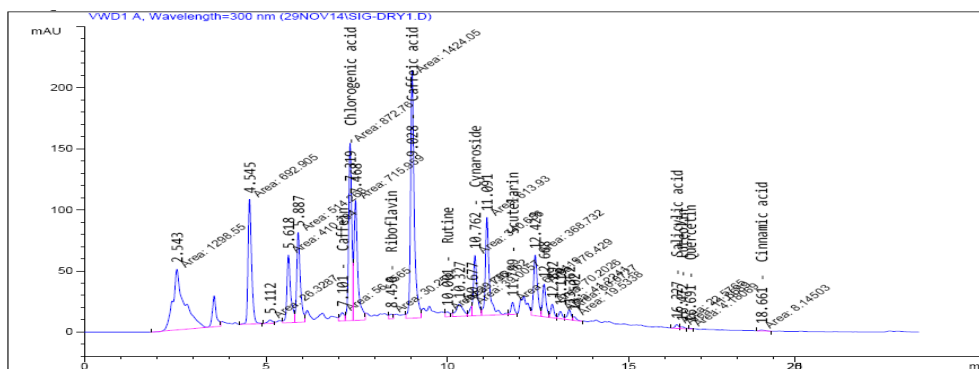
СЭнинг сифат назорати тасвирланиши, чинлиги, оғир металлар, спирт

миқдори, қуруқ қолдиқ, микробиологик тозалиги ва миқдорий таҳлил сингари кўрсаткичларини аниқлаш асосида ўтказилди. СЭ жигар рангдаги, ўзига хос ҳидли аччиқроқ мазали суюқлик бўлиб, таркибидаги оксидолчин кислоталари йиғиндисининг хлороген кислотага нисбатан миқдори 2,0% дан кам бўлмаслиги, қуруқ қолдиқ 10% дан кам бўлмаслиги, спирт миқдори 23,86% дан кам бўлмаслиги лозим деб топилди. Микробиологик тозалиги бўйича препарат XI ДФ 2-нашри ва №2 сонли 3 Б қисми талабларига жавоб бериши мақсадга мувофиқ деб белгиланди.

Диссертациянинг «**«Цинарон Био» 450 мг ли капсулаларнинг кимёвий таркибини ўрганиш ва сифат кўрсаткичларини аниқлаш»** деб номланган бешинчи боби тиканли артишок хомашёси асосида мазкур капсулаларни олиш, уларни БФМлари сифат ва миқдорий таркибини ўрганиш, сифат назоратини ўтказиш ва таҳлил усуллари валидациясига бағишланган.

«Цинарон Био» 450 мг капсулаларни олиш қуйидагича амалга оширилди: майдаланган (7-8 мм) хомашё КД-2КУ экстракторига жойланади ва ускунага тозаланган сув (1:12 нисбатда) узатилади ҳамда суюқликни иситиш ускунаси ёқилади. Экстракциялаш жараёни 70-80°C ҳароратда 2 соат давом эттирилади. Экстракция яқунланганидан кейин ускунадаги экстракт идишга қуйиб олинади. Экстракциянинг кейинги босқичида ускунага 1:10 нисбатда тозаланган сув узатилиб, ушбу жараён яна такроран бир марта юқоридагига аналогик тарзда олиб борилди. Сўнг иккала экстракт бирлаштирилади, ҳамда пахта фильтр орқали сузиб олинди. Экстрактни қуритиш жараёни буғлаткич ёрдамида ва қуритиш токчалари орқали амалга оширилди. Қуюлтирилган экстракт, қуритиш токчалар полиэтилен плёнкалар билан қоплаган ҳолда уларнинг юзасига сузиб олинган қуюлтирилган экстракт қуйилди, сўнг токчалар қуритиш шкафларида ҳарорат 60°C ҳолатда доимий равишда сақлаб турилган шароитда 4 соатдан 6 соатгача бўлган вақт оралиғида қуритиб олинди. Қуритиб олинган массани кукун ҳолигача келтириш РП 19 русумли майдалагичда амалга оширилди. Тайёр бўлган кукун микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) ва магний стеарат каби тўлдирувчи моддаларнинг керакли миқдори билан 15-30 дақиқа давомида аралаштиргич ёрдамида аралаштирилди ҳамда ячейкаларининг диаметри 0,5 мм бўлган элак орқали элаб олинди. Ҳосил бўлган масса капсулалаш учун МФ-30 ускунасига узатилди ва капсулалаш жараёни бошланди.

«Цинарон Био» 450 мг капсулалари таркибидаги кукунининг сувли аралашмаси (1:10 нисбат) БФМларнинг миқдорий таҳлили ЮССХ усули ёрдамида амалга оширилди. Олинган натижалар қаҳва (31,33 мкг/мл) ҳамда хлороген (67,51 мкг/мл) кислоталари ва цинарозидларининг (39,16 мкг/мл) юқори миқдорда сақланишини кўрсатди (4-расм).



4-расм. «Цинарон Био» 450 мг капсулаларининг хроматограммаси

«Цинарон Био» 450 мг капсулалари таркибидаги витамин В₁ ва В₂ лар миқдорий таҳлили ДФ талабига мувофиқ СФ усулида олиб борилди. Олинган натижаларига мувофиқ витамин В₁ 0,67 мкг/мл ни, витамин В₂ 0,52 мкг/мл ни ташкил этди.

Капсулалар таркибидаги ошловчи моддалар XI ДФ асосида пермангонатометрия усулида тадқиқ этилиб, ўртача 6,31% ни ташкил этди.

Масс-спектрометрия усулида олиб борилган таҳлилларга кўра «Цинарон Био» 450 мг капсулалари таркибида организм учун муҳим бўлган минераллардан натрий (1300,0 мг/кг), калий (8700,0 мг/кг), магний (1600,0 мг/кг), фосфор (2700,0 мг/кг), кальций (1400,0 мг/кг), олтингугурт (970,0 мг/кг), темир (38,0 мг/кг) нисбатан кўпроқ миқдорда сақланиши аниқланди.

«Цинарон Био» 450 мг капсулалари таркибидаги оксидолчин кислоталар йиғиндисини миқдорий таҳлили СФ усулида 329±2 нм тўлқин узунлигида амалга оширилди. Препаратдаги оксидолчин кислоталари йиғиндиси хлороген кислотасига нисбатан 6,85% ни ташкил этди (2-жадвал).

2-жадвал

«Цинарон Био» 450 мг капсулалари таркибидаги оксидолчин кислоталари йиғиндисининг хлороген кислотага нисбатан миқдори

Оптик зичлиги, D	Аниқланган оксидолчин кислоталар, %	Метрологик тавсифи
0,308	6,88	$\bar{X} = 6,85$ $S = 0,0250$ $S_{\bar{x}} = 0,0112$ $\Delta \bar{X} = 0,0695$ $\Delta \bar{X} = 0,031$ $\epsilon = 2,13$ $\bar{\epsilon} = 0,95$
0,306	6,85	
0,308	6,88	
0,304	6,82	
0,306	6,85	

«Цинарон Био» препаратининг 1:100 нисбатдаги 0,1% ли ортофосфор кислотадаги эритмаси таркибидаги аскорбин кислотаси миқдорини аниқлаш ЮССХ усулида олиб борилди. Капсулалардаги аскорбин кислотаси миқдори 0,44 мкг/мл ни (ушланиш вақти 2,515 мин., чўкки майдони 13.81 mAU*s) ташкил қилди. Тиканли артишок асосидаги капсулалар полисахаридларининг моносахарид таркиби ҚХ усулида олиб борилди. Аниқ тортимдаги капсулалар ичидаги кукуннинг сувли эритмаси полисахаридлари 96% ли этил

спирти ёрдамида чўктириб олиниб, 80% ли этил спирти билан ишлов берилиб, 96% ли спирт ёрдамида куритилган чўкманинг миқдори 0,27 г (6,5%) ни ташкил этди. Олинган натижаларга кўра полисахаридларнинг моносахаридлардан галактоза, глюкоза, арабиноза, ксилоза ва урон кислоталари идентификация қилинди.

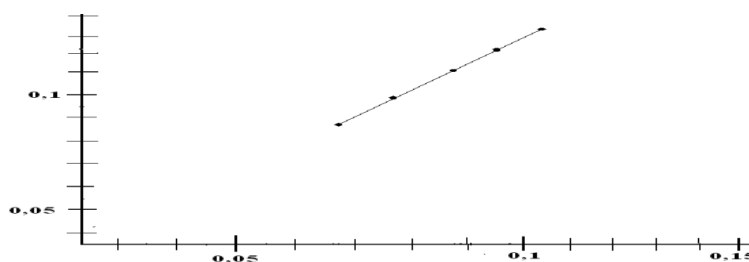
«Цинарон Био» 450 мг капсулаларининг сифат назорати тасвирланиши, чинлиги, капсулаларнинг ўртача массаси ва ундан четланиш, капсулаларнинг парчаланиши, оғир металлар, микробиологик тозалиги ва миқдорий таҳлил каби кўрсаткичлари асосида ўтказилди. Ташқи кўриниш бўйича препарат ўзига хос хидли жигар ранг кукун билан тўлдирилган зарғалдоқ рангдаги қаттиқ желатин капсулалар бўлиб, таркибидаги оксидолчин кислоталари йиғиндисининг хлороген кислотасига нисбатан миқдори 5,5% дан кам бўлмаслиги, капсулаларнинг ўртача массаси ва ундан четланиш 10% дан ортиқ бўлмаслиги, парчаланиш вақти 20 дақиқадан ортиқ бўлмаслиги мақсадга мувофиқ деб топилди. Микробиологик тозалиги бўйича препарат XI ДФ 2-нашри ва №2 сонли 3 Б қисми талабларига жавоб бериши лозимлиги белгиланди.

Таҳлил усуллари валидацияланди. «Цинарон Био» 450 мг капсулалари учун қуйидаги кўрсаткичлари бўйича валидацияланди: аниқлилик ва такрорийлик даражаси, чизиқлилик, тўғрилиқ ва ички лабораториявий қайта такрорланувчанлик. Капсулалар учун танлаб олинган усулнинг аниқлилик ва такрорийлик даражаси бўйича олинган ўртача натижанинг нисбий хатолиги 0,76% ни ташкил этди. Усулнинг чизиқлилик кўрсаткичи бўйича оксидолчин кислоталари йиғиндисининг хлороген кислотасига нисбатан миқдорининг чизиқлилик диапазони концентрацияси 80 дан 120% қийматлар оралиғида ётди (3-жадвал ва 5 расм).

3-жадвал

«Цинарон Био» капсулаларидаги оксидолчин кислоталари йиғиндисининг чизиқли боғлиқлиги

Олинган капсула кукунларининг миқдори, г	Оптик зичлиги, Д	Корреляция коэффиценти
0,0693	0,088	0,9968
0,0780	0,099	
0,0867	0,111	
0,0953	0,122	
0,1040	0,133	



5-расм. «Цинарон Био» 450 мг капсулалари оксидолчин кислоталари йиғиндисининг чизиқлилиги

Мазкур усулнинг тўғрилиқ кўрсаткичи бўйича ўртача регенерация фойизи 99,7% га тенг экани аниқланди. Ички лабораториявий қайта такрорланувчанлик кўрсаткичи бўйича стандарт четланиш $F \leq F_{95\%}$ 5,5 ни ташкил этди. Тадқиқотлар асосида олинган натижалар ишлаб чиқилган услуларнинг ҳаққонийлиги, объективлиги ва ишончлилигини кўрсатди.

Диссертациянинг «**“Гепатонорм”** **фильтр-пакетчали чойи ва настйюкасининг кимёвий таркибини ўрганиш ва сифат кўрсаткичларини аниқлаш**» деб номланган бобида препаратнинг сон кўрсаткичларини аниқлаш, БФМларнинг сифат ва миқдорий таҳлили ҳамда ташкилот стандартининг техник шартларини ишлаб чиқиш натижалари ёритиб берилган.

«Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи ва настйюкаси БФҚ учун куйида келтирилган материаллар ва хомашё қўлланади: тиканли артишок (*Synala scolymus L.*) барглари гигиеник паспорти ёки мувофиқлик сертификати асосида, расторопша мевалари (*Silybum matianum*) гигиеник паспорти ёки мувофиқлик сертификати асосида, бўзноч гуллари (*Flores Helichrysi arenarii*) ГФ XI 2 наشري ва ФС42Уз-0010-2003 асосида, жўхори попуги (*Stigmata Maydis*) ГФ XI 2 наشري ва ФС42Уз-0198-2016 асосида, спирт ГОСТ 5963.

«Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи учун ташқи кўриниши, ранги, таъми ва ҳиди, препаратнинг чиқарилиш шакли, намлиги, қуруқ қолдиқ, ёт аралашмалар, кукуннинг пакетчалардаги ўртача массаси, кукуннинг таркиби каби сон кўрсаткичлари, настйюкаси учун ташқи кўриниши, ранги, таъми ва ҳиди, препаратнинг чиқарилиш шакли, қуруқ қолдиқ, зичлиги, этил спиртининг миқдори каби сон кўрсаткичлари аниқланди (4,5-жадваллар).

4-жадвал

«Гепатонорм» настйюкасининг сон кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

№	Аниқланган сон кўрсаткичлари	Олинган натижалар
1	Ташқи кўриниши	Тиниқ эритма
2	Ранги	Тўқ яшил рангдаги эритма
3	Таъми ва ҳиди	Ўзига ҳос ҳидли ва куйдиручи аччиқроқ мазага эга
4	Ишлаб чиқарилиш шакли	100 мл настйюка шаклида полимер пластмасса идишда
5	Қуруқ қолдиқ	18,0 %
6	Зичлиги	0,895 г/см ³
7	Этил спиртининг миқдори	59,0%

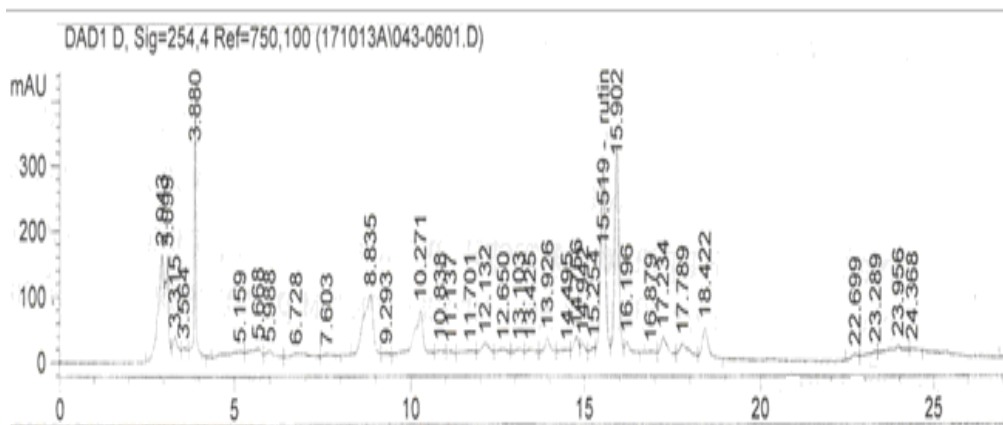
**«Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойининг сон кўрсаткичларини
аниқлаш натижалари**

№	Аниқланган сон кўрсаткичлари	Олинган натижалар
1	Ташқи кўриниши	Қуруқ сочилувчан кукун
2	Ранги	Оч яшил рангда
3	Таъми ва ҳиди	Ўзига ҳос ҳидли ва мазали
4	Ишлаб чиқарилиш шакли	Фильтр пакетчаларда 2 г дан
5	Намлиги	5%
6	Экстрактив моддаларнинг миқдори (сувли экстракти)	20%
7	Металломагнит аралашмаларнинг миқдори	0,0005 г
8	Ёт аралашмалар: Минерал моддалар Органик аралашмалар	0,1% 0,05%
9	Кукуннинг пакетчалардаги миқдори	2 г ±10%
10	Пакетчалардаги кукуннинг таркиби:	
	- Тиканли артишок	0,8 г
	- Расторопша мевалари	0,8 г
	- Бўзноч гуллари	0,2 г
	- Жўхори попуги	0,2 г

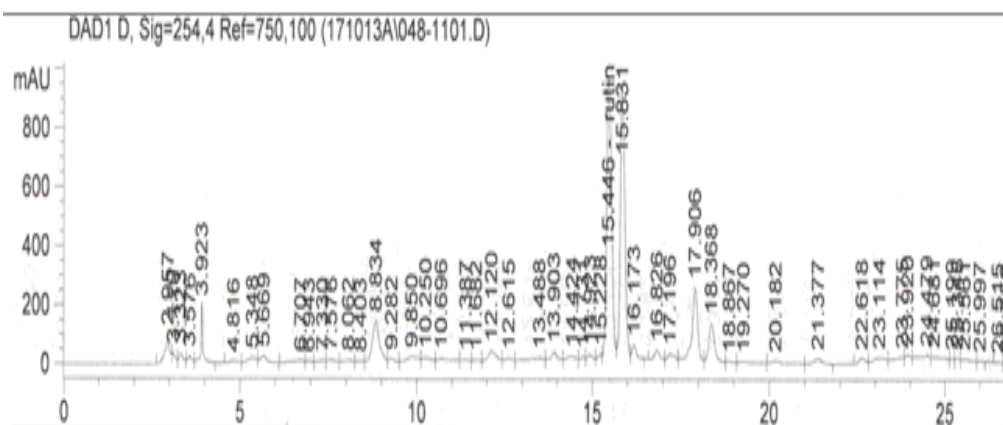
«Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи ва настойкаси БФҚлари таркибидаги аскорбин кислотаси ХІ ДФ кўрсатмасига мувофиқ титриметрик усулда тадқиқ этилди. Олинган натижаларга кўра фильтр пакетчали чой таркибида аскорбин кислотаси 0,025% ни, настойка таркибида 0,080% ни ташкил этди.

Препаратлар таркибидаги ошловчи моддалар миқдорий таҳлили пермангонатометрия усулида олиб борилиб, фильтр пакетчали чой таркибида мазкур моддалар 6,71% ни, настойка таркибида 3,21% ни ташкил қилди.

«Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи ва настойкаси таркибидаги рутиннинг миқдорий таҳлили тескари фазали ЮССХ усули ёрдамида амалга оширилди. Фильтр-пакетчали чойи таркибидаги рутиннинг миқдори (ушланиш вақти 15,519 дақ., чўққи майдони 3102,23 mAU*S) 5,5894⁻¹ мг/мл ни, настойка таркибидаги рутиннинг миқдори (ушланиш вақти 15,446 дақ., чўққи майдони 9885,05 mAU*S) 1,781 мг/мл ни ташкил этди (5,6-расмлар).



5-расм. «Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи хроматограммаси



6-расм. «Гепатонорм» настойкасининг хроматограммаси

«Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи ва настойкаси элемент таркиби масс-спектрометрик усулда аниқланди. Таҳлил натижаларига мувофиқ фильтр-пакетчали чой таркибида натрий (8500,0 мг/кг), калий (46000,0 мг/кг), кальций (14000,0 мг/кг), магний (5100,0 мг/кг), фосфор (3000,0 мг/кг), темир (1200,0 мг/кг), марганец (60,0 мг/кг), рух (38,0 мг/кг) ва кобальт (4,30 мг/кг) каби биоэлементлар, настойка таркибида натрий (2300,0 мг/кг), магний (2000,0 мг/кг), калий (16000,0 мг/кг), кальций (740,0 мг/кг), рух (7,4 мг/кг) ва фосфор (950,0 мг/кг) ни ташкил этиши кўрсатиб берилди.

«Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи ва настойкаси микробиологик тозалиги СанПиН 0283, ДФ XI ва №2 сонли 12.10.2005 йилда ўзгартиришлар киритилган ЗБ кўрсатмасига мувофиқ олиб борилди. Текширувлар стерил боксларда, хона ҳарорати 20°C ва намлиги 54% бўлган шароитларда ўтказилди. Олинган натижаларга кўра препаратлар «Микробиологик тозалик» кўрсаткичи талабларига жавоб бериши аниқланди.

Олиб борилган таҳлил натижаларига асосан «Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи ва настойкасининг сифат кўрсаткичлари ва меъёрлари ишлаб чиқилди (6,7 -жадваллар).

«Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи спецификацияси

№	Кўрсаткичлари	Усуллар	Меъёрлари
1	Тасвирланиши	Визуал	Оч яшил рангли, ўзига хос ҳидли ва сочилувчан мазали кукун
2	Чинлиги: - ошловчи моддалар - флавоноидлар	Кимёвий усул темир аммонийли аччиқтош билан реакция ўювчи ишқор билан	Тўқ яшил ранг ҳосил бўлади Сариқ ранг ҳосил бўлади
3	Оғир металллар	ХI ДФ, ГОСТ 26927, ГОСТ 26930, ГОСТ 26933	0,001% дан ошмаслиги керак
4	Намлик	ХI ДФ	5% дан ошмаслиги керак
5	Экстрактив моддалар	ГОСТ 24027.2	20% дан кам бўлмаслиги керак
6	Металломагнит аралашмалар	ГОСТ 24027.1	0,0005 г дан ошмаслиги лозим
7	Ёт аралашмалар	ХI ДФ	0,1 г дан ошмаслиги керак
8	Микробиологик тозалиги	ХI ДФ ва СанПиН 0283	3Б категория
9	Микдорий таҳлил Рутин	ЮССХ усули	$5,5000^{-1}$ мг/мл дан кам бўлмаслиги керак
10	Қадоқланиши	ГОСТ 12302	2 г дан фильтр ёки саше пакетчаларда
11	Ёрлиқланиши	Тармоқ стандарти асосида	
12	Транспортировка	ГОСТ 17768-90Е	
13	Сақланиши	Ёруғликдан ҳимояланган ҳолда, +25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда 2 йил мобайнида	

«Гепатонорм» настойкаси спецификацияси

№	Кўрсаткичлари	Усуллар	Меъёрлари
1	Тасвирланиши	Визуал	Тўқ яшил рангли, ўзига хос хид ва аччиқроқ куйдирувчи таъмга эга тиниқ суюқлик
2	Чинлиги: -ошловчи моддалар -флавоноидлар	Кимёвий усул темир аммонийли аччиқтош билан реакция ўювчи ишқор билан	Тўқ яшил ранг ҳосил бўлади Сариқ ранг ҳосил бўлади
3	Оғир металлар	XI ДФ, ГОСТ 26927, ГОСТ 26930, ГОСТ 26933	0,001% дан ошмаслиги керак
4	Зичлиги	XI ДФ	0,891 дан 0,897 г/см ³ гача бўлиши керак.
5	Этил спирти концентрацияси	XI ДФ	50% дан 60% гача
6	Қуруқ қолдиқ	XI ДФ	18% дан кам бўлмаслиги керак
7	Микробиологик тозалиги	XI ДФ ва ўзгариш №2, СанПиН 0283	3Б категория
8	Миқдорий тахлил: Рутин	ЮССХ усули	1,500 мг/мл дан кам бўлмаслиги керак
9	Қадоқланиши	ГОСТ 12302	50 ва 100 мл хажмли шиша ёки полимер идишларда
10	Ёрлиқланиши	Тармоқ стандарти асосида	
11	Транспортировка	ГОСТ 17768-90Е	
12	Сақланиши	Ёруғликдан ҳимояланган ҳолда, +25°С дан юқори бўлмаган ҳароратда 2 йил мобайнида	

ХУЛОСАЛАР

1. Тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок асосида ишлаб чиқилган препаратларнинг кимёвий хоссалари, сифат ва миқдорий таркибини аниқлаш бўйича илмий нашрларнинг ахборот-таҳлилий изланишлари натижасида мазкур ўсимликлар маҳсулотларининг сифатини белгиловчи меъёрларни ўрнатишга қаратилган услубий ёндошув таклиф этилди.

2. Тўқ қизил эхинацея ва тиканли артишок асосида олинган қуруқ ва суюқ экстрактларнинг кимёвий таркибини объектив баҳолаш имконини берувчи замонавий спектрофотометрик (СФ) ва юқори самарали суюқлик хроматография (ЮССХ) усуллари ишлаб чиқилиб, мазкур экстрактнинг сифат стандартлари таркибига киритиш тавсия этилди.

3. «Цинарон Био» 450 мг капсулаларининг кимёвий таркиби тадқиқ этилиб, препарат стандартланди ва оптимал сифат кўрсаткичларининг меъёрлари белгиланди.

4. Илк бор маҳаллий тиканли артишок асосида «Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи ва настойка шаклидаги БФҚларнинг сифат меъёрлари белгиланиб, ишлаб чиқариш жараёнида таҳлил қилиш усуллари сифатида таклиф этилди.

5. Ишлаб чиқилган аналитик усуллар қуйидаги валидацион кўрсаткичлар: такрорийлик, чизиқлиқлик, тўғрилиқ ва ички лабораториялараро такрорланувчанлик бўйича валидация қилинди. Ушбу мезонлардан фойдаланиб биринчи марта тадқиқ қилинаётган «Цинарон Био» 450 мг капсулалари учун «идентификация» ва «миқдорий таҳлил» бўлимлари таклиф қилинди.

6. Илмий изланишлар натижалари 2 та меъёрий хужжатлар таркибига киритилган ва ҳозирда улардан маҳаллий фармацевтика ишлаб чиқариш корхоналарининг назорат таҳлил лабораториялари амалиётида фойдаланиш тавсия этилган («Цинарон Био» 450 мг капсулалари (КФМ 42 Уз-22175941-2999-2016.), «Гепатонорм» фильтр-пакетчали чойи» ва «Гепатонорм» настойкаси» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар (Ts15005859-09:2018) ҳамда 1 та саноат тажриба регламенти («Цинарон Био» 450 мг капсулалари ОПР 08378-422888261-2016).

7. «Қуритилган тиканли артишок баргларида сувли спиртли экстракт олиш усули»га Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги томонидан ихтиро патенти (№I AP 05409, 12.05.2017 й.) рўйхатга олинди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

МИРРАХИМОВА ТАНЗИЛА АХРОРОВА

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЙ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ
И АРТИШОКА КОЛЮЧЕГО**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент–2021

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В 2019.1.DSc/Far.22

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу: www.ziyo.net.uz.

Научный руководитель: Олимов Немат Каюмович
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: Комилов Хожиясрор Масудович
доктор фармацевтических наук, профессор

Рамазов Нурмурад Шералиевич
доктор химических наук, профессор

Матчанов Алимжон Давлатбоевич
доктор химических наук

Ведущая организация: ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз

Защита диссертации состоится «5» ноя 2021 года в 10⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc 04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 16). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «15» 04 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № 16 от «13» 04 2021 года).



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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день по данным Всемирной организации здравоохранения 1/3 населения земного шара подвержены заболеваниям печени и желчевыводящих путей. Стремительное изменение образа жизни призывает организм к ответной реакции под названием «Окислительный стресс», в результате данной ответной реакции в органах и тканях повышается концентрация свободных радикалов, что приводит к заболеваниям печени. По этому в целях лечения данных заболеваний расширение ассортимента, определение норм качества и стандартизация гепатопротекторов и желчегонных лекарственных препаратов, полученных на основе лекарственных растений в фармацевтической отрасли является весьма актуальным.

В настоящее время в мире для производства и контроля качества высокоэффективных гепатопротекторных и желчегонных лекарственных препаратов, полученных на основе лекарственного растительного сырья на выявление источников новых биологически активных веществ (БАВ) исследованиям уделяется большое внимание. Исследования в области выделения фармакологически активных веществ, оценка и стандартизация качества полученных лекарственных средств, разработка современных методов анализа, определение норм показателей контроля качества и их внедрение в медицинскую практику имеет актуальное значение.

Пользуясь широкими возможностями, особенно созданными в последние годы, в нашей республике проводятся работы широкого спектра по производству лекарственных средств на основе сырья лекарственных растений, в частности: по разработке и всестороннему усовершенствованию лекарственных препаратов применяемых при лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. В четвёртой главе Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан «дальнейшее развитие фармацевтической отрасли, улучшение обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений доступными, эффективными и качественными лекарствами и медикаментами...»¹ определены важные задачи.¹ В этой связи, развитие исследований по созданию гепатопротекторных и желчегонных фитокомпозиций без побочных эффектов, применяя современные методы из натурального сырья интродуцированного к климату республики, является одним из важных научных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021

¹Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

годах», Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и протокол Кабинета Министров Республики Узбекистан № 32 от 20 апреля 2015 года «О мерах по развитию производства лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) на основе лекарственных растений на местных предприятиях», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Связь исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением главы VI развития науки и технологии республики «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации². Научные исследования, направленные на создание и стандартизацию лекарственных средств на основе лекарственных растений осуществляется в ведущих высших научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе, в Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi (США), Department of Pharmacology, Johannes Gutenberg University ва Physiologisch-chemisches Institut der Universita (Германия), Community Health Sciences, University of London, Cranmer Terrac (Великобритания), Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources (Иран), Instituto de Investigaciones Farmacologicas ININFA (Аргентина), Department of Biology, Science Faculty, Selcuk University (Турция), Departments of Pharmacology and Molecular Bacteriology, The University of Tokushima (Япония), Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing ва Huazhong University of Science and Technology (КНР), Faculty of Biotechnology, College of Applied Life Sciences, Cheju National University ва National Institute of Subtropical Agriculture (Южная Корея), Харьковский национальный фармацевтический университет, Украинский институт лекарственных растений (Украина), Самарский Государственный медицинский университет, Санкт Петербургская государственная химико-фармацевтический университет, Российский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Башкирский государственный медицинский университет (Российская Федерация).

В результате проведенных исследований по разработке лекарственных средств на базе целебных растений, выделению их фармакологически активных соединений, а также разработке и стандартизации методов контроля качества, получен ряд научных результатов, в том числе: из растений *Cynara scolymus L.* выделена и исследована оксикоричная кислота (University of Tehran, Иран), был установлен состав аминокислот растений вида *Cynara L.* (Aristotle University of Thessaloniki, Египет), установлен

² Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации оформлен на основе данных www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content, www.scopus.com источников

химический состав растительного сырья *Echinacea purpurea L.* и экстрактов на его основе (Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Российская Федерация), были установлены фармакологические свойства сухого экстракта и настойки, разработанных на основе *Echinacea purpurea L.* (Самарский Государственный медицинский университет, Российская Федерация), разработаны методы анализа таких флавоноидов, как рутин, кверцетин, цинарозид, из оксикоричных кислот хлорогеновой и кофейной кислот содержащихся в составе экстрактов *Echinacea purpurea L.* и *Synara scolymus L* (Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Российская Федерация).

В мире проводятся исследования по созданию новых лекарственных средств на основе целебных растений, по ряду приоритетных направлений, в том числе: создание экономически и терапевтически эффективных моно- и комбинированных готовых лекарственных форм, используемых при лечении заболеваний печени на основе растительных субстанций; валидация аналитических методов анализа; применение точных и чувствительных методов анализа в лабораториях контроля качества, оказание практической помощи в деятельности фармацевта-аналитика; применение методов идентификации основных биологически активных веществ фитопрепаратов современными инструментальными методами.

Степень изучения проблемы. Зарубежными и отечественными учёными разработаны методы качественного и количественного анализа настоек и экстрактов, полученных из растительного сырья, а также на их базе разработаны новые лекарственные средства.

Необходимо отметить научные труды по разработке гепатопротекторных и желчегонных лекарственных средств, по исследованию химического состава данных препаратов, контролю их качества и стандартизации проводимых в мировом масштабе, такими учеными как O.S.Wolfbeis, X.F.Zhu, H.X.Zhang, Y.T.Tanaka, K.Tanaka, H.Kojima, A.Mutalib, E. Azzini, R. Bugianesi, F.Romano, G.Ben-Hod, S.Doğan, Y.Turan, H.Ertürk, R.Dosi, A.Daniele, V.Guida, L. Ferrara, A.S. El Senousy, M.A.Farag, D.A. Al-Mahdy, E.Fateh, B.Barrett, R.Bauer, H.Becker, M.A.Bukovsky, R.Cheminat, R.A.Zawatzky A.R.Burger, R.P.Torres, J.Warren, A. Rehman, H.D.Proksch, И.Л.Лунева, В.А.Челембитько, Т.В.Орловская, Л.И.Драник, Т.А. Патсаев, Н.Т. Ильясова, Н.М. Мамедалиева, О.С.Леонович, Р.И.Стрюк, Л.Н.Павлова, Е.В.Соколова, И.А.Утц, Е.В.Авдеева, Н.Н.Богдашев, А.Д. Гордиенко, Е.П. Федорова, В.А. Куркин, С.М.Николаев, А.Д. Бакуридзе, В.Н. Самородов.

Х.У.Алиев, А.Н.Юнусходжаев, Р.Т.Туляганов, К.А.Убайдуллаев, А.А.Абзалов, А.Я.Ибрагимов, Х.М.Комилов, Н.К.Олимов, А.К.Саидвалиев проводили научно-исследовательские работы по разработке гепатопротекторных и желчегонных лекарственных средств, на основе растительного сырья, а также по изучению их фармакологической активности.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке и стандартизации жидких (экстракт, настойка) и твердых (сухой экстракт, капсулы, и фильтр-пакетированный чай) лекарственных форм на основе эхинацеи пурпурной и артишока колючего с гепатопротекторным и желчегонным действием.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках инновационного проекта Ташкентского фармацевтического института «Освоение производства желчегонного препарата «Цинарон Био» на основе сырья артишока колючего (*Cynara scolymus L*), выращиваемого в Узбекистане» ИЗ-2017091854 (2018-2019 гг.).

Целью исследования является разработка современных методов анализа, для контроля качества и стандартизации, новых гепатопротекторных и желчегонных лекарственных средств, полученных на основе лекарственного растительного сырья.

Задачи исследования:

установление критериев оценки и контроля качества, а также стандартизация сухого экстракта полученного на основе местной эхинацеи пурпурной;

разработка методов оценки и контроля качества, а также стандартизация жидкого экстракта гепатопротекторного и желчегонного действия полученного на основе местного сырья артишока колючего;

разработка методов контроля качества и стандартизация капсул «Цинарон Био» по 450 мг гепатопротекторного и желчегонного действия на основе местного сырья артишока колючего;

установление химического состава БАД настойки и чая «Гепатонорм» с желчегонным действием, полученного на основе местного сырья артишока колючего;

изучение фармако-токсикологических свойств анализируемых препаратов;

предоставление нормативных документов составленных на основании результатов определения норм качества исследуемых препаратов в государственное унитарное предприятие (ГУП) «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при Министерстве Здравоохранения РУз для получения разрешения на применение их в медицинской практике.

Объектом исследования выбраны сухой экстракт, жидкий экстракт, капсулы «Цинарон Био», БАД «Гепатонорм», полученные на основе эхинацеи пурпурной и артишока колючего интродуцированных на территорию Узбекистана.

Предмет исследования выделение и установление БАВ препаратов, а также разработка методов оценки качества и стандартизации внедрение

разработанных методов анализа, для практического применения в контрольно-аналитических лабораториях фармацевтических предприятий.

Методы исследования. В процессе исследований использованы химические (тонкослойная хроматография), физико-химические (спектрофотометрия, масс-спектрометрия), современные инструментальные (высокоэффективная жидкостная хроматография) и фармакологические методы и компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлены такие БАВ сухого экстракта полученного на основе местного сырья эхинацеи пурпурной и жидкого экстракта артишока колючего, как флавоноиды, аминокислоты, аскорбиновая кислота, витамины, макро- и микроэлементы, моносахариды, дубильные вещества;

разработаны методы оценки качества и стандартизации сухого экстракта эхинацеи пурпурной методомы высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрией;

разработаны оптимальные ультрафиолетовый и масс-спектроскопический методы оценки качества и стандартизации жидкого экстракта;

разработана методика высокоэффективной жидкостной хроматографии качественного и количественного анализа, а также разработаны критерии определения суммы оксикоричных кислот в пересчёте на хлорогеновую кислоту капсул «Цинарон Био» по 450 мг;

установлены нормы качества БАД «Гепатонорм» разработанного на основе артишока колючего, обоснована его биологическая эффективность и безвредность.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны критерии контроля качества таких специфических биологически активных веществ экстрактов полученных на основе эхинацеи пурпурной и артишока колючего как, кофейная, коричная и хлорогеновая кислоты, а также определены критерии чистоты от примесей;

установлена фармакологическая активность и безвредность БАД «Гепатонорм» полученного на основе артишока колючего, а также к данному препарату разработаны нормативные документы.

Достоверность результатов исследования. В процессе исследований степень достоверности полученных результатов испытана на основании современных математических, статистических методов анализа, химических, физико-химических, клинических исследований. Проведенные научные исследования подтверждают тем, что эксперимент прошел апробацию в процессе промышленного производства.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость определяется производством гепатопротекторных и желчегонных лекарственных препаратов не уступающим по фармакотерапевтической эффективности экспортируемым лекарственным средствам, а также разработкой их методов контроля качества газо-

жидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографиями и ультрафиолетовой спектроскопией.

Практическая значимость результатов состоит из внесения разработанных современных методов в нормативную документацию на капсулы «Цинарон Био» по 450 мг и фитокомпозицию «Гепатонорм», а также применение их в процессе лабораторного анализа служит быстрой оценки качества данных препаратов и биологически активных веществ.

Внедрение результатов исследования.

На основании научных результатов, полученных по стандартизации новых лекарственных средств на основе эхинацеи пурпурной и артишока колючего;

Агентством интеллектуальной собственности Республики Узбекистан выдан патент (№IAP05409, 12.05.2017 г.) на изобретение «Способ получения водно-спиртового экстракта из высушенных листьев артишока колючего». В результате появилась возможность производства жидкого экстракта на основе местного артишока колючего новым способом.

«Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» ГУП утверждена фармакопейная статья предприятия на капсулы «Цинарон Био» по 450 мг (ФСП 42 Уз-22175941-2999-2016) и разрешен для применения в медицине (удостоверение №01214/12/16). В результате получена возможность расширения ассортимента лекарственных средств гепатопротекторного и желчегонного действия.

Утверждены технические условия для БАД «Гепатонорм» (Ts15005859-09:2018), а также Технологическая инструкция (ТИ 15005859-09:2018) по производству утверждена государственным центром санитарно-эпидемиологического контроля Республики Узбекистан. В результате освоено производство фильтр-пакетированного чая и настойки биологически активной добавки «Гепатонорм» на частном предприятии «AKTASH».

В сотрудничестве с Узбекско-Британским СП «Remedy Group» для капсул «Цинарон Био» по 450 мг составлен и утвержден опытно-промышленный регламент (ОПР 08378-422888261-2016). В результате освоена технология капсул «Цинарон Био», что дало возможность производства данного лекарственного препарата. Утверждение опытно-промышленного регламента позволило разработать и зарегистрировать нормативные документы на гепатопротекторные и желчегонные препараты в установленном порядке.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 19 научных работ, из них 11 научных статей в научных изданиях, основных научных результатов на соискание ученой степени

доктора наук (DSc), рекомендованных ВАК Республики Узбекистан (8 статей опубликовано в республиканских и 3 статьи зарубежных журналах).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 172 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В **введении** обосновывается актуальность и значимость проведенных научных исследований, описаны цель, задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты работы, максимально точно раскрыто научное и практическое значение полученных данных, даны сведения по внедрению результатов исследования в практику, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современное состояние препаратов, полученных на основе эхинацеи пурпурной и артишока колючего»** приведены современное состояние БАВ в составе эхинацеи пурпурной и артишока колючего, а также препаратов, полученных на их основе, результаты изучения ассортимента лекарственных средств, имеющих гепатопротекторное действие, зарегистрированных в Узбекистане, фармакологические свойства препаратов, полученных на основе эхинацеи пурпурной и артишока колючего, применение их в медицине, классификация соединений группы фенилпропаноидов, а также их распространение в растительном мире.

Во второй главе диссертации под названием **«Сырьё, вспомогательные вещества и методы, используемые в научных исследованиях»** изложены методы выделения и исследования БАВ в образцах, использованные для анализов реактивы, изучения химического состава препаратов при помощи физико-химических методов исследования, а также их идентификация.

Качественный анализ флавоноидов в образцах осуществлялся при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) и химико-аналитических реакций. Выявление качественного состава оксикоричных кислот осуществлялся в хроматографической камере методом бумажной хроматографии (БХ). Для чего были изготовлены спиртовые и водные растворы из исследуемых препаратов, в качестве подвижной фазы использовалась 2% уксусная кислота. На хроматографической бумаге под воздействием УФ лучей наблюдалась голубая флуоресценция.

Согласно полученным результатам в составе жидкого экстракта (ЖЭ) артишока колючего, капсул «Цинарон Био» по 450 мг, настойки и фильтр-пакетированного чая «Гепатонорм», сухого экстракта (СЭ) эхинацеи пурпурной обнаружено содержание флавоноидов, оксикоричных кислот, дубильных веществ, аскорбиновой кислоты и аминокислот.

В третьей главе под названием «Изучение химического состава и определение качественных показателей сухого экстракта эхинацеи пурпурной, выращиваемой в Узбекистане» изложен способ получения СЭ на основе местной эхинацеи пурпурной, изучения качественного и количественного состава БАВ данного экстракта, а также методы стандартизации СЭ на основании полученных результатов.

Для получения СЭ измельченное (5 мм) сырьё помещалась в экстрактор KD-2KY и подавалась вода до образования «Зеркальной поверхности». Экстракция проводилась при постоянной температуре 70°C в течении 24 часов. 20 л первого извлечения помещалось в чистую и сухую емкость, экстракция проводилась таким образом ещё дважды. При этом объем полученных извлечений составил 35 л. Полученные экстракты объединялись, фильтровались через ватный фильтр и сгущались до объема 5,2 л при помощи вакуумного упаривателя. Высушивание экстракта осуществлялось следующим образом: поверхность сушильных полок застелалась полиэтиленовой пленкой и на них заливалась полученная густая масса, затем полки размещались в сушильные шкафы, высушивались в течении 1,5 часов при температуре 60°C с использованием вакуумного насоса с целью вытяжки испаряемой жидкости. Высушенная масса измельчалась до порошковидного состояния в измельчителе марки РП-19. Выход СЭ составил 1,5 %.

Согласно требованиям Государственной Фармакопеи (ГФ) определялись такие числовые показатели СЭ, как описание, влажность, тяжелые металлы, зольность. По внешнему виду СЭ представляющий собой сыпучий порошок коричневого цвета со своеобразным сладким запахом, его влажность составила-3,5%, зольность-0,16%, по количеству тяжелых металлов экстракт отвечал требованиям ГФ XI.

Количественный анализ хлорогенной кислоты в водном растворе СЭ (соотношение 1:50) проводился методом ВЭЖХ, содержание хлорогенной кислоты в среднем составило 2,44 % (рис-1).

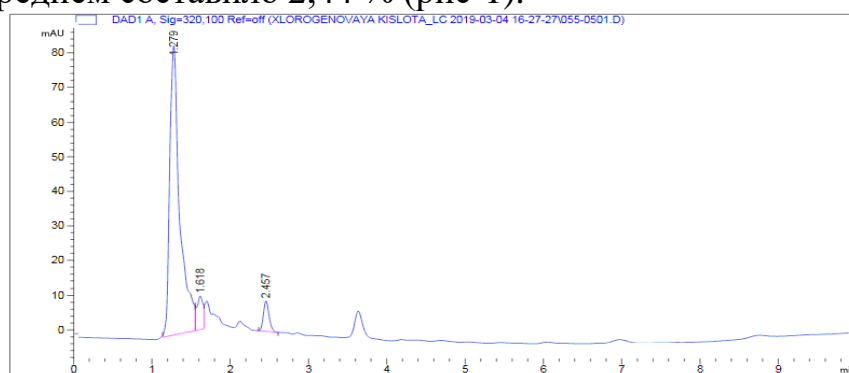


Рис -1. Хроматограмма хлорогенной кислоты в составе сухого экстракта эхинацеи пурпурной.

В соответствии с требованиями ГФ XI количественный анализ витамина В₁ и В₂ проводился спектрофотометрическим (СФ) методом, в среднем количество витамина В₁ составило-4,56%, витамина В₂ - 4,12%.

Элементный состав СЭ определялся методом масс-спектрометрии. Согласно результатам анализа выявлено, что в его составе сравнительно

больше содержались следующие элементы: натрий (240,0 мг/кг), калий (18000,0 мг/кг), кальций (15000,0 мг/кг), магний (6900,0 мг/кг), фосфор (100,0 мг/кг), алюминий (900,0 мг/кг), барий (110,0 мг/кг), железо (2600,0 мг/кг) и марганец (100,0 мг/кг).

Аскорбиновая кислота, содержащаяся в СЭ эхинацеи пурпурной, определялась титриметрическим методом в соответствии с показанием ГФ XI, её количество составило-1,75%.

Определение метил-эфиров жирных кислот в составе СЭ проводилась методом хромато масс-спектрометрии. Экстракция жирных кислот осуществлялась толуолом, после экстракции растворитель полностью улетучивали для дальнейшего определения жирных кислот в объекте методом ВЭЖХ. Были определены следы жиров в составе СЭ, степень его жирности составил 0,3%. В составе объекта идентифицированы три жирные кислоты (пальмитиновая 36,75%, стеариновая 52,38%, линолевая 10,87%).

Аминокислотный состав СЭ исследовался методом ВЭЖХ. В результате изучения состава аминокислот СЭ эхинацеи пурпурной выявлено 17 аминокислот, 9 из них незаменимые аминокислоты – валин, треонин, изолейцин, фенилаланин, метионин, лейцин, лизин, лизин HCl и аргинин. Количество белка составило-4,1% (рис -2).

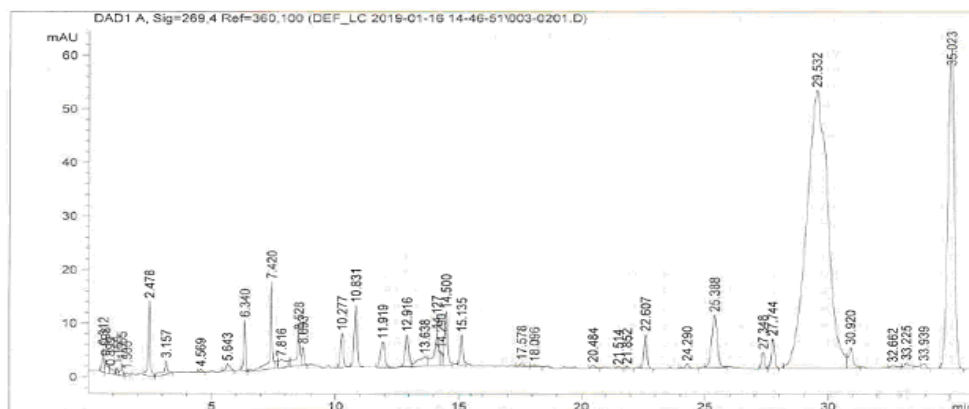


Рис-2. Хроматограмма аминокислот сухого экстракта эхинацеи пурпурной.

Осаждённые при помощи 80% этилового спирта полисахариды, содержащиеся в водном растворе СЭ составили 0,3 г или 7,2%. Идентификация моносахаридов в составе осадка осуществлялась методом БХ. В составе гидролизата выявлены уроновые кислоты, следы галактозы, глюкозы, арабинозы и ксилозы. В зависимости от интенсивности образовавшихся пятен в составе гидролизата уроновые кислоты составляли большинство.

Контроль качества СЭ проводился по таким показателям, как описание, качественный состав, потеря массы при высушивании, тяжелые металлы, микробиологическая чистота и количественное определение. По внешнему виду СЭ представлял собой сыпучий порошок коричневого цвета со своеобразным сладким запахом, количественное содержание хлорогеновой кислоты в его составе должно быть не менее 2%, потеря массы при

высушивании не должно превышать 5%. По микробиологической чистоте препарат должен соответствовать требованиям ГФ XI 2-издания и категории №2 части 3.2.

В четвертой главе под названием «Изучение химического состава и определение качественных показателей жидкого экстракта на основе артишока колючего, выращиваемого в Узбекистане» приведены методы получения ЖЭ на основе артишока колючего, изучения качественного и количественного состава его БАВ, а также метод стандартизации ЖЭ на основании полученных результатов.

Разработан метод получения водно-спиртового ЖЭ на основе сырья артишока колючего. Получение ЖЭ осуществлялось следующим образом: сырьё (50 кг), измельченное до размера 2-6 мм, помещалось в экстрактор и замачивалось 40% этиловым спиртом в течение 1 часа, затем проводилась экстракция в течение 7 часов (в соотношении 1:5) 40% ным этиловым спиртом.

Определялись следующие числовые показатели ЖЭ согласно требованиям ГФ: описание, рН, тяжелые металлы, сухой остаток, плотность, количество спирта. По внешнему виду ЖЭ представлял собой жидкость коричневого цвета со своеобразным запахом и горьковатым вкусом, рН 5,14, сухой остаток 14,24%, плотность 1,076 г/см³, количество спирта составило 23,86%, количественное содержания тяжелых металлов соответствовала требованиям ГФ XI.

Количественный анализ БАВ раствора ЖЭ, разведённого (соотношение 1:10) очищенной водой осуществлялся методом ВЭЖХ, было выявлено, что в его составе сравнительно больше хлорогеновой (5119,32 мкг/мл), кофейной (344,26 мкг/мл) кислот и цинарозида (2843,97 мкг/мл) (рис- 3).

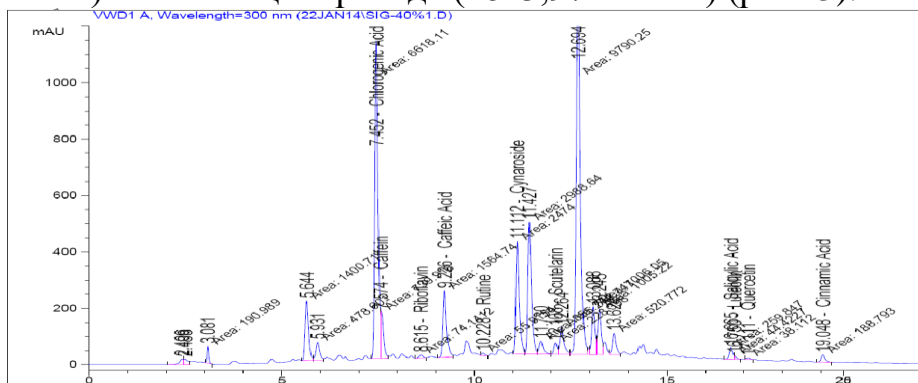


Рис -3. Хроматограмма жидкого экстракта артишока колючего.

Определение суммы оксикоричных кислот в ЖЭ в пересчёте на хлорогеновую кислоту проводился методом СФ при длине волны 329±2 нм. В среднем сумма оксикоричных кислот в пересчёте на хлорогеновую кислоту составил-2,09 %. В качестве раствора сравнения служил 50% ный этиловый спирт.

Параллельно определялась оптическая плотность рабочего стандартного образца (РСО) хлорогеновой кислоты, изготовленного аналогично исследуемому раствору (таблица-1).

Количественное содержание оксикоричных кислот в жидком экстракте артишока колючего в пересчёте на хлорогеновую кислоту

Оптическая плотность, D	Сумма оксикоричных кислот, %	Метрологическая характеристика
0,354	2,10	$\bar{X} = 2,09$ $S = 0,0091$ $S_{\bar{x}} = 0,0041$ $\Delta X = 0,023$ $\Delta \bar{X} = 0,010$ $\varepsilon = 1,10$ $\bar{\varepsilon} = 0,48$
0,353	2,098	
0,354	2,10	
0,352	2,093	
0,353	2,098	

Витамины В₁ и В₂, содержащиеся в ЖЭ определялся методом СФ в соответствии с требованиями ГФ. Согласно результатам исследования витамин В₁ составил 0,56 мкг/мл, витамин В₂ - 0,25 мкг/мл.

Дубильные вещества, содержащиеся в ЖЭ артишока колючего составили в среднем 2,36%.

Согласно результатам масс-спектрометрического анализа элементного состава ЖЭ выявлено относительно большое содержание таких биоэлементов, как натрий (1300,0 мг/кг), калий (14000,0 мг/кг), магний (1000,0 мг/кг), фосфор (730,0 мг/кг), кальций (540,0 мг/кг), сера (110,0 мг/кг), цинк (5,2 мг/кг) и медь (8,7 мг/кг).

Количественный анализ аскорбиновой кислоты ЖЭ разведённого 0,1% ной ортофосфатной кислотой (в соотношении 1:10) проводился методом ВЭЖХ. Количественное содержание аскорбиновой кислоты составил 14,2 мкг/мл (время удерживания 2,455 мин., площадь пика 53,17 mAU*s).

В результате изучения аминокислотного состава ЖЭ на основе артишока колючего было выявлено 16 аминокислот, 9 из которых незаменимые аминокислоты – валин, треонин, метионин, изолейцин, лейцин, лизин, фенилаланин, гистидин и аргинин. Количество белка составило 15,0%, в белке содержание пролина, глутамина и аспарагина относительно больше других.

Контроль качества ЖЭ проводился по следующим показателям: описание, качественный анализ, тяжелые металлы, содержание спирта, сухой остаток, микробиологическая чистота и количественный анализ. По внешнему виду ЖЭ жидкость коричневого цвета с горьким вкусом и со своеобразным запахом, содержание суммы оксикоричных кислот в пересчёте на хлорогеновую кислоту должно быть не менее 2,0%, сухой остаток должен быть не менее 10%, содержание спирта должно быть не менее 23,86%. По показателю «Микробиологическая чистота» препарат должен соответствовать требованиям ГФ XI 2-издания и категории № 2 части 3 Б.

методом при длине волны 329 ± 2 нм. Сумма оксикоричных кислот в пересчёте на хлорогеновую кислоту составило 6,85% (таблица 2).

Таблица 2

Сумма оксикоричных кислот капсул «Цинарон Био» по 450 мг в пересчёте на хлорогеновую кислоту

Оптическая плотность, D	Сумма оксикоричных кислот, %	Метрологическая характеристика
0,308	6,88	$\bar{X} = 6,85$ $S = 0,0250$ $S_{\bar{x}} = 0,0112$ $\Delta X = 0,0695$ $\Delta \bar{X} = 0,031$ $\varepsilon = 2,13$ $\bar{\varepsilon} = 0,95$
0,306	6,85	
0,308	6,88	
0,304	6,82	
0,306	6,85	

Количественный анализ витаминов В₁ и В₂, содержащихся в капсулах «Цинарон Био» по 450 мг осуществлялся методом СФ в соответствии с требованиями ГФ XI. Согласно полученным результатам витамин В₁ составил 0,67 мкг/мл ни, витамин - В₂ 0,52 мкг/мл.

Изучение количественного содержания дубильных веществ проводился в соответствии с требованиями ГФ XI перманганатометрическим методом. Количественное содержание данных веществ в среднем составило-6,31%.

Согласно результатам, элементного анализа масс-спектрометрическим методом, в составе капсул «Цинарон Био» по 450 мг выявлено относительно большое содержание необходимых для организма таких минералов, как натрий (1300,0 мг/кг), калий (8700,0 мг/кг), магний (1600,0 мг/кг), фосфор (2700,0 мг/кг), кальций (1400,0 мг/кг), сера (970,0 мг/кг) и железо (38,0 мг/кг).

Определение количественного содержания аскорбиновой кислоты проводился методом ВЭЖХ. Для анализа использовался порошок из капсул «Цинарон Био» растворённый в 0,1% ной ортофосфорной кислоте (в соотношении 1:100). Количественное содержание аскорбиновой кислоты в капсулах составило-0,44 мкг/мл (время удерживания 2,515 мин., площадь пика 13,81 mAU*s).

Моносахаридный состав полисахаридов капсул на основе артишока колючего проводился методом БХ. Полисахариды водного раствора порошка из капсул были осаждены при помощи 96% ного этилового спирта, обработаны 80% ным этиловым спиртом, количество осадка, высушенного при помощи 96% ного этилового спирта составило 0,27 г (6,5%). Согласно полученным результатам из моносахаридов идентифицированы галактоза, глюкоза, арабиноза, ксилоза и уроновые кислоты.

Контроль качества капсул «Цинарон Био» по 450 мг проводился по таким показателям, как описание, качественный состав, средняя масса капсул и отклонение от нее, распадаемость, тяжелые металлы, микробиологическая чистота и количественный анализ. По внешнему виду препарат является твердыми желатиновыми капсулами оранжевого цвета, наполненными

порошком коричневого цвета со специфическим запахом, содержания оксикоричных кислот в пересчёте на хлоргеновую кислоту должно быть не менее 5,5%, средняя масса капсул и отклонение от нее не более 10%, время распадаемости не более 20 минут. По микробиологической чистоте препарат должен отвечать требованиям ГФХІ 2-издания и категории № 2 части 3 Б.

Проведена валидация аналитических методов анализа. Для капсул «Цинарон Био» по 450 мг осуществлялась валидация аналитических методов по следующим показателям: точность и повторяемость, линейность, правильность и внутрилабораторная воспроизводимость. Средняя относительная погрешность точности и повторяемости метода составила 0,76%. Выявлялся линейный диапазон для суммы оксикоричных кислот образца, который располагался в пределах концентраций от 80 до 120% (таблица 3 и рис.5).

Таблица 3

Линейная зависимость суммы оксикоричных кислот в капсулах «Цинарон Био»

Количество порошка из капсул, г	Оптическая плотность, Д	Коэффициент корреляции
0,0693	0,088	0,9968
0,0780	0,099	
0,0867	0,111	
0,0953	0,122	
0,1040	0,133	

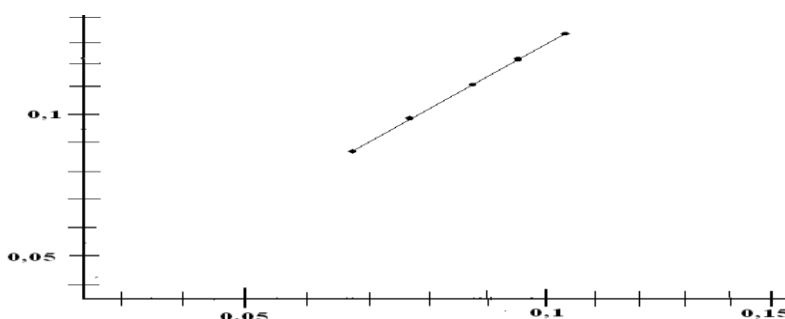


Рис. 5. Линейная зависимость суммы оксикоричных кислот в капсулах «Цинарон Био»

Выявлялся средний процент регенерации по показателю правильности данного метода, который равнялся 99,7%. По показателю внутрилабораторной воспроизводимости стандартное отклонение составляло $F \leq F_{95\%} 5,5$. Результаты, полученные на основании исследований, показали достоверность, объективность и надежность разработанных методов.

В главе диссертации под названием «**Изучение химического состава и определение качественных показателей фильтр-пакетированного чая и настойки «Гепатонорм»**» приведены результаты определения числовых показателей препарата, качественного и количественного анализа БАВ, разработки технических условий стандарта организации.

Для БАД фильтр-пакетированного чая и настойки «Гепатонорм» применялись следующие материалы и сырьё: на основании гигиенического паспорта или сертификата соответствия листьев артишока колючего (*Synara scolymus* L.), на основании гигиенического паспорта или сертификата соответствия плодов расторопши (*Silybum marianum*), цветки бессмертника (*Flores Helichrysi arenarii*) на основании ГФ XI 2 издание и ФС42Уз-0010-2003, кукурузные рыльца (*Stigmata Maydis*) на основании ГФ XI 2 издание и ФС42Уз-0198-2016, этиловый спирт ГОСТ 5963.

Для фильтр-пакетированного чая «Гепатонорм» определялись такие показатели, как внешний вид, цвет, вкус и запах, форма выпуска препарата, влажность, сухой остаток, посторонние примеси, средняя масса порошка в пакетиках, состав порошка, для настойки определялись следующие показатели: внешний вид, цвет, вкус и запах, форма выпуска препарата, сухой остаток, плотность, содержание этилового спирта (таблица 4,5).

Таблица 4

**Результаты определения числовых показателей настойки
«Гепатонорм»**

№	Определенные числовые показатели	Полученные результаты
1	Внешний вид	Прозрачный раствор
2	Цвет	Раствор темно-зелёного цвета
3	Вкус и запах	Имеет специфический и жгучий горький вкус
4	Форма выпуска	Настойки в полимерной пластмассовой посуде по 100 мл
5	Сухой остаток	18,0%
6	Плотность	0,895 г/см ³
7	Содержание этилового спирта	59,0%

Результаты определения числовых показателей фильтр-пакетированного чая «Гепатонорм»

№	Определенные числовые показатели	Полученные результаты
1	Внешний вид	Сухой сыпучий порошок
2	Цвет	Светло зелёный цвет
3	Вкус и запах	Специфический запах и вкус
4	Форма выпуска	В пакетиках по 2 г
5	Влажность	5%
6	Количество экстрактивных веществ (водный экстракт)	20%
7	Количество металломагнитных примесей	0,0005 г
8	Посторонние примеси: Минеральные вещества Органические примеси	0,1% 0,05%
9	Количество порошка в пакетиках	2 г ±10%
10	Состав порошка в пакетиках:	
	- Артишок колючий	0,8 г
	- Плоды расторопши	0,8 г
	- Цветки бессмертника	0,2 г
	- Кукурузные рыльца	0,2 г

Изучение количественного содержания аскорбиновой кислоты, фильтр-пакетированного чая и настойки «Гепатонорм» проводилось титриметрическим методом в соответствии с требованием ГФ XI. Согласно полученным результатам аскорбиновая кислота в составе фильтр-пакетированного чая составила-0,025% , а в составе настойки - 0,080%.

Количественный анализ дубильных веществ в составе препаратов проводился методом пермангонатометрии, в составе фильтр-пакетированного чая данные вещества составили-6,71%, в составе настойки – 3,21%.

Количественный анализ рутина, содержащегося в фильтр-пакетированном чае и настойке «Гепатонорм» осуществлялся методом ВЭЖХ. Количество рутина, содержащегося в фильтр-пакетированном чае составило (время удерживания 15,519 мин., площадь пика 3102,23 mAU*S) 5,5894¹ мг/мл, количество рутина, содержащегося в настойке, составило (время удерживания 15,446 мин., площадь пика 9885,05 mAU*S) 1,781 мг/мл (рис.6,7).

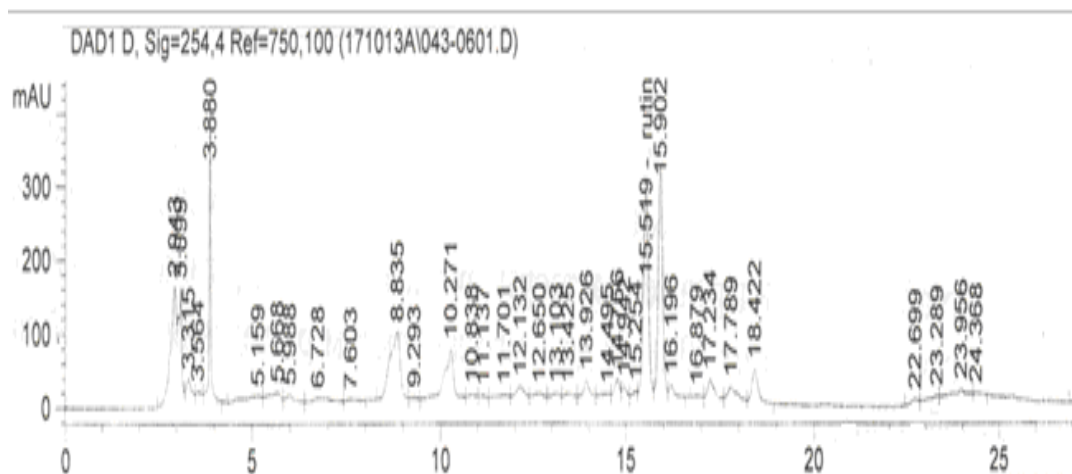


Рис.6. Хроматограмма фильтр-пакетированного чая «Гепатонорм»

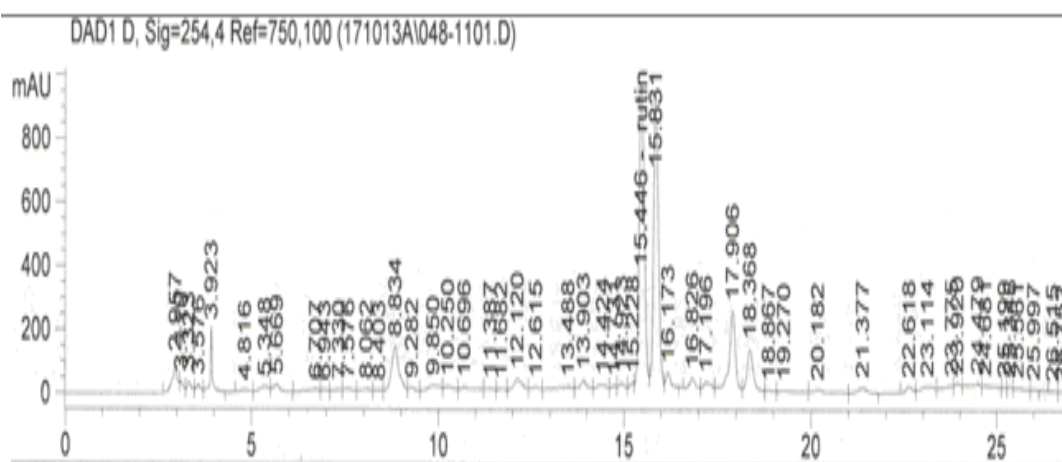


Рис. 7. Хроматограмма настойки «Гепатонорм»

Анализ элементного состава фильтр-пакетированного чая и настойки «Гепатонорм» проводился методом масс-спектрометрии. В соответствии с результатами анализа показано, что в составе фильтр-пакетированного чая содержались такие биоэлементы, как натрий (8500,0 мг/кг), калий (46000,0 мг/кг), кальций (14000,0 мг/кг), магний (5100,0 мг/кг), фосфор (3000,0 мг/кг), железо (1200,0 мг/кг), марганец (60,0 мг/кг), цинк (38,0 мг/кг) и кобальт (4,30 мг/кг), в составе настойки натрий (2300,0 мг/кг), магний (2000,0 мг/кг), калий (16000,0 мг/кг), кальций (740,0 мг/кг), цинк (7,4 мг/кг) и фосфор (950,0 мг/кг).

Определение микробиологической чистоты фильтр-пакетированного чая и настойки «Гепатонорм» проводился в соответствии с требованиями ГФ XI и категорией ЗБ, с внесенными изменениями №2 от 12.10.2005 года. Исследования проводились в стерильных боксах, в условиях при комнатной температуре 20°C. Согласно полученным результатам препараты соответствовали требованиям по показателю «Микробиологическая чистота». На основании полученных результатов разработаны качественные показатели и нормы фильтр-пакетированного чая и настойки «Гепатонорм» (таблицы 6,7).

Таблица 6

Спецификация фильтр-пакетированного чая «Гепатонорм»

№	Показатели	Методы	Нормы
1	Описание	Визуальный	Сыпучий порошок светло-зеленого цвета со специфическим запахом и вкусом
2	Качественный состав: -дубильные вещества - флавоноиды	Химический метод реакция с железоммонийными квасцами с раствором щёлочи	появляется темно-зеленый цвет появляется жёлтый цвет
3	Тяжелые металлы	ГФ XI, ГОСТ 26927, ГОСТ 26930, ГОСТ 26933	не более 0,001%
4	Влажность	ГФ XI	не более 5%
5	Экстрактивные вещества	ГОСТ 24027.2	не менее 20%
6	Металломагнитные примеси	ГОСТ 24027.1	не более 0,0005 г
7	Посторонние примеси	ГФ XI	не более 0,1 г
8	Микробиологическая чистота	ГФ XI и СанПиН 0283	категория 3 Б
9	Количественный анализ: Рутин	Метод ВЭЖХ	не менее 5,5000 ¹ мг/мл
10	Фасовка	ГОСТ 12302	по 2 г в фильтр пакетиках или саше пакетиках
11	Маркировка	На основании стандарта отрасли	
12	Транспортировка	ГОСТ 17768-90Е	
13	Хранение	В защищенном от света месте, при температуре не более +25° С , в течение 2 лет	

Спецификация настойки «Гепатонорм»

№	Показатели	Методы	Нормы
1	Описание	Визуальный	Прозрачная жидкость темно зеленого цвета со специфическим запахом и жгучим горьким вкусом
2	Качественный состав: -дубильные вещества -флавоноиды	Химический метод реакция с железоммонийными квасцами с раствором щёлочи	появляется темно-зеленый цвет появляется желтый цвет
3	Тяжелые металлы	ГФ XI, ГОСТ 26927, ГОСТ 26930, ГОСТ 26933	не более 0,001%
4	Плотность	ГФ XI	должна быть от 0,891 до 0,897 г/см ³
5	Содержание спирта	ГФ XI	от 50% до 60%
6	Сухой остаток	ГФ XI	не менее 18%
7	Микробиологическая чистота	ГФ XI и изменение №2, СанПиН 0283	3Б категория
8	Количественный анализ: Рутин	Метод ВЭЖХ	не менее 1,500 мг/мл
9	Фасовка	ГОСТ 12302	в стеклянной или полимерной посуде емкостью 50 и 100 мл
10	Маркировка	На основании стандарта отрасли	
11	Транспортировка	ГОСТ 17768-90Е	
12	Хранение	В защищенном от света месте, при температуре не более +25° С , в течение 2 лет	

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. В результате информационно-аналитического исследования научных публикаций по определению химических свойств, качества и количества препаратов, полученных на основе эхинацеи пурпурной и артишока колючего, разработан методологический подход, определяющий установления норм качества сырья данных растений.

2. Для объективной оценки химического состава сухого и жидкого экстрактов на основе эхинацеи пурпурной и артишока колючего разработаны современные методы анализа высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и спектрофотометрического анализа (СФ), а также рекомендовано включение данных методов в стандарты качества экстрактов.

3. Изучен химический состав капсул «Цинарон Био» по 450 мг, установлены оптимальные нормы качества и препарат стандартизован.

4. Впервые установлены нормы качества фильтр-пакетированного чая и настойки БАД «Гепатонорм» на основе местного артишока колючего, предложенного в качестве методов анализа в производственном процессе.

5. Разработанные аналитические методы прошли валидацию по следующим валидационным параметрам: повторяемость, линейность, точность и внутрилабораторная воспроизводимость. С использованием данных критериев предложены разделы «идентификация» и «количественный анализ» для изучаемых капсул «Цинарон Био» по 450 мг.

6. Результаты научных исследований включены в 2 нормативных документа и в настоящее время рекомендованы к применению в практике контрольно-аналитических лабораторий местных фармацевтических компаний (капсулы «Цинарон Био» по 450 мг (ФСП 42 Уз-22175941-2999-2016.), Технические условия (Ts15005859-09:2018) для биологически активной добавки «Гепатонорм» фильтр-пакетированный чай» и «Гепатонорм» настойка»), а также опытно промышленный регламент (капсулы «Цинарон Био» по 450 мг ОПР 08378-422888261-2016).

7. Агентством интеллектуальной собственности Республики Узбекистан зарегистрирован патент на изобретение «Способ получения водного-спиртового экстракта из высушенных листьев артишока колючего» (№IAP05409, 12.05.2017 г).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCE DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01 AT THE
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

MIRRAKHIMOVA TANZILA AKHROROVNA

**STANDARDIZATION OF NEW MEDICATIONS RECEIVED ON THE
BASIS OF PLANTS ECHINACEA PURPLE AND ARTICHOKE PRICKLY**

15.00.02 - pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent – 2021

The dissertation topic of the doctor of science (DSc) in pharmaceutical Sciences is registered in the Higher attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2019.I.DSc/Far.22.

The dissertation was completed at the Tashkent pharmaceutical Institute

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) posted on the web page of the Scientific Council www.info@pharmi.uz and the Information and educational portal "ZiyoNet" at: www.ziynet.uz

Scientific director:	Olimov Nemat Kayumovich doctor of pharmaceuticals Sciences, professor
Official opponents:	Komilov Khodgiasror Masudovich doctor of pharmaceuticals Sciences, professor Ramazonov Nurmurod Sheralievich doctor of of chemical Sciences, professor Matchanov Alimjon Davlatboyevich doctor of of chemical Sciences
Leading organization:	State center for expertise and standardization of medicines, medical devices and medical equipment Of the Agency for the development of the pharmaceutical industry under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Defense will take place "5" may 2021 at 10⁰⁰ at the meeting of Scientific Council DSc. 04/30.12.2019 Far. 32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: www.info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Tashkent Pharmaceutical Institute (is registered under № 16). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

Abstract of dissertation sent out on "5" may 2021
(mailing report № 16 on 15.09 2021)



K.S. Rizaev
Chairman of the scientific council on
awarding of scientific degrees D.M.Sc

Yu.S. Karieva
Scientific secretary of the scientific council
on award of scientific degree, D.Ph.Sc.,
professor

F.F. Urmanova
Chairman of the scientific seminar under
Scientific council on award of scientific
degrees, D.Ph.Sc., professor

INTRODUCTION (Abstract of the dissertation of the doctor of science (DSc))

The aim of the study is to develop modern methods of analysis for quality control and standardization of new hepatoprotective and choleric drugs obtained on the basis of medicinal plant materials.

The object of the study was dry extract, liquid extract, capsules «Cinaron Bio», dietary supplements «Hepatonorm», obtained on the basis of Echinacea purpurea and prickly artichoke introduced to the territory of Uzbekistan.

Implementation of research results. Based on scientific results obtained on the standardization of new drugs based on Echinacea purpurea and artichoke prickly:

The Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan issued a patent (№ IAP05409, 05/12/2017) for the invention «A method for obtaining a water-alcohol extract from dried leaves of artichoke prickly». As a result, it became possible to produce a liquid extract based on the local artichoke prickly in a new way.

«The State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» SUE approved the company's pharmacopoeial article for capsules «Cinaron Bio» 450 mg (EPhM 42 Uz-22175941-2999-2016) and the drug is approved for use in medicine (certificate № 01214/12/16). As a result, it became possible to expand the range of hepatoprotective and choleric drugs.

The technical conditions for the dietary supplement «Hepatonorm» (Ts15005859-09: 2018) were approved, as well as the Technological instruction (TI 15005859-09: 2018) for production was approved by the State Center for Sanitary and Epidemiological Control of the Republic of Uzbekistan. As a result, the production of filtered tea bags and tincture of the dietary supplement «Hepatonorm» was mastered at the private enterprise «AKTASH».

In cooperation with the Uzbek-British JV «Remedy Group» for 450 mg «Cinaron Bio» capsules, a pilot industrial regulation was drawn up and approved (OIR 08378-422888261-2016). As a result, the technology of Cinaron Bio capsules was mastered, which made it possible to manufacture this drug. As a result of the approval of the pilot industrial regulations, it was possible to develop and register regulatory documents for hepatoprotective and choleric drugs in the prescribed manner.

Structure and scope of the dissertation. The structure of the thesis consists of an introduction, a literature review, five chapters, a conclusion, a bibliography and annexes. The volume of the thesis is 172 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Миррахимова Т.А., Юнусходжаев А.Н. Разработка способа получения фракции водно-спиртового экстракта из листьев артишока колючего выращиваемого в Узбекистане //Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск.- Санкт Петербург, 2017.-С.553-555.(15.00.00., №8).

2. Миррахимова Т.А., Исмоилова Г.М., Олимов Х.К. Контроль качества капсул «Цинарон Био» на основе *Synara scolymus L.*, выращиваемого в Узбекистане //Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2018.- №3.-С.50-54. (15.00.00., №2).

3. Миррахимова Т.А., Туляганов Р.Т., Исмоилова Г.М., Рахимов Б.С. Исследования острой токсичности и специфической активности капсул на основе *Synara scolymus L.*//Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2019.- №2.- С.126-129. (15.00.00., №2).

4. Миррахимова Т.А., Олимов Н.К., Исмоилова Г.М. Исследование эмбриотоксичности и тератогенности капсул на основе артишока колючего выращиваемого в Узбекистане //Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент, 2019.-№2.- С.120-124. (15.00.00., №6).

5. Миррахимова Т.А., Олимов Н.К. Изучение ассортимента гепатопротекторных лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Узбекистан //Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2020.- №1.-С.26-28. (15.00.00., №4).

6. Миррахимова Т.А., Туляганов Р.Т., Исмоилова Г.М. Изучение острой токсичности и желчегонной активности жидкого экстракта на основе артишока колючего //Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2020.-№1.-С.90-92. (15.00.00., №2).

7. Миррахимова Т.А. Определение микробиологических показателей и некоторых валидационных параметров капсул на основе артишока колючего выращиваемого в Узбекистане //Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент, 2020.-№1.- С.71-75. (15.00.00., №6).

8. Миррахимова Т.А., Олимов Н.К., Исмоилова Г.М. Определение некоторых показателей и микробиологической чистоты лиофильно высушенного водного экстракта эхинацеи пурпурной //Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент, 2020.-№5.- С.63-68. (15.00.00., №6).

9. Tulyaganov R.T., Mirrakhimova T.A. Research of hepatoprotective and bile excretory activity of «Cinaron Bio» capsules on the basis of an artichoke growing in Uzbekistan //Pharmaceutical Journal.- Tashkent, 2020.-№3.- Vol. 29.- p.102-105. (15.00.00., №2).

10. Mirrakhimova T.A., Ismoilova G.M. The study of the chemical composition of the liquid extract based on globe artichoke//Systematic Reviews in Pharmacy. Vol. 63, Issue 6, 2020.-p.-15382-15391. (Scopus IF-3,9).

11. Mirrakhimova T.A., Olimov N.K., Ismoilova G.M., Abdullaev B. Determination of qualitative indicators of lyofily dried water extract of echinacea purple //Solid State Technology. Vol. 11, Issue 12, 2020.-p.-1600-1603. (Scopus IF-0,3).

II бўлим (II часть, II part)

12. Миррахимова Т.А., Олимов Н.К. Количественное определение аскорбиновой кислоты в жидком экстракте *Cynara scolymus* L. //Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии.- Казахстан, №4 (84), 2018.- С.25-26.

13. Миррахимова Т.А., Исmoilова Г.М. Качественный и количественный анализ капсул на основе артишока колючего, выращиваемого в Узбекистане //Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии.- Казахстан, №4 (84), 2018.- С.17-18.

14. Миррахимова Т.А. Определение числовых показателей и изучение некоторых биологически активных веществ жидкого экстракта *Cynara scolymus* L. //Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии.- Казахстан, №3 (87), 2019.- С.72-74.

15. Миррахимова Т.А., Рахимова Д.О. Разработка оптимального метода получения жидкого экстракта на основе *Cynara scolymus* L. //Халқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар».- Тошкент, 2019.-Б.335-336.

16. Миррахимова Т.А., Олимов Н.К., Исmoilова Г.М. Изучение жирнокислотного состава сухого экстракта на основе *Echinacea purpurea* //Материалы международной научно-практ. конф. «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы».-Ташкент, 2020.- С.263-264.

17. Миррахимова Т.А., Олимов Н.К., Исmoilова Г.М. Изучение некоторых показателей сухого экстракта эхинацеи пурпурной выращиваемой в Узбекистане //Материалы IV международной научно- практ. конф «Ліки людини. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів».-Харьков, 2020.-С.335-340.

18. Миррахимова Т.А., Олимов Н.К., Исmoilова Г.М. Изучение полисахаридного состава сухого водного экстракта эхинацеи пурпурной выращиваемой в Узбекистане Материалы научно-практ. конф. «Актуальные вопросы защиты, производства, переработки лекарственных и пряных растений и повышение экспортного потенциала отрасли».-Ташкент, 2020.- С.140-141.

19. Mirrakhimova T.A. Pharmacotoxicological research and establishment of quality standards for capsules based on the artichoke of key barbed in Uzbekistan //International Journal of Psychosocial Rehabilitation. Vol. 24, Issue 04, 2020.-p.-2228-2237.

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

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,25. Адади 100. Буюртма № 29/21.

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