

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МУХИТДИНОВА КАМИЛА ШАЯХМЕТОВНА

**ЎСИМЛИК КОМПОЗИЦИЯСИ АСОСИДА ГЕПАТОПРОТЕКТОР
ВОСИТАСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА СТАНДАРТЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Мухитдинова Камила Шаяхметовна

Ўсимлик композицияси асосида гепатопротектор воситасини ишлаб

чиқиш ва стандартлаш..... 3

Мухитдинова Камила Шаяхметовна

Разработка и стандартизация гепатопротекторного средства на основе

растительной композиции21

Mukhitdinova Kamila Shayahmetovna

Development and standardization of a hepatoprotective agent based on

a plant composition39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

Last of published works43

МУХИТДИНОВА КАМИЛА ШАЯХМЕТОВНА

**ЎСИМЛИК КОМПОЗИЦИЯСИ АСОСИДА ГЕПАТОПРОТЕКТОР
ВОСИТАСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА СТАНДАРТЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2019.4.PhD/Far57 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Убайдуллаев Кудратилла Асатиллаевич кимё фанлари номзоди, профессор
Расмий оппонентлар	Урманова Флюра Фаридовна фармацевтика фанлари доктори, профессор
	Нишанбаев Собир Зарипбоевич кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим
Етакчи ташкилот:	ЎЗР ССВ ҳузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: www.info@pharmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ кuni тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

К.С. Ризаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

Ё.С. Кариева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, фарм.ф.д., профессор

Ф.Ф.Урманова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, фарм.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, жигар хасталиги инсоният ўлими сабабларининг дастлабки йигирматалиги рўйхатига киради ва алкогольсиз ёғли жигар хасталигининг (АЁЖК) катта ёшдаги беморлар орасида тарқалиши 25,2% ташкил этиб, глобал муаммолардан бирига айланмоқда. Шунинг учун жигар касалликларини даволаш учун қўлланиладиган дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида ўсимлик хомашёларидан биологик фаол моддаларни тежамкор, замонавий усуллар ёрдамида ажратиб олиш, уларни стандартлаш ҳамда сифат назоратини амалга оширишга қаратилган тадқиқотларга катта эътибор берилмоқда. Бу борада, жигар ҳасталликларида қўллаш учун флавоноид ва глицирризин кислота сақловчи маҳаллий доривор ўсимликлардан биологик фаол моддаларни ажралиб чиқиш кинетикасига таъсир этувчи омилларни ўрганиш, ишлаб чиқилган дори шакллари юқори самарали суяқлик хроматографияси ва спектрофотометрия замонавий физик-кимёвий усулларда таҳлил қилиш, ушбу усулларни тўғрилиқ, спецификлиги, такрорланувчанлик, чизиклик, қўлланилиш диапазони каби кўрсаткичлар бўйича валидациялаш каби устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Республикамизда сўнги йилларда олиб борилаётган ислохотлар натижасида фармацевтика саноатига янги технологияларни жорий қилиш йўли билан жадал ривожлантириш, импорт ўрнини босувчи маҳаллий дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар ассортиментини кенгайтириш, замонавий ва юқори сезгирликка эга физик-кимёвий таҳлил усулларини такомиллаштириш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналиши бўйича «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббий профилактика муассасаларини арзон ва самарали дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилди. Бу борада исботланган терапевтик самарадорликка эга, биологик фаоллиги юқори бўлган дори воситалар ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш, уларни сифат меъёрларини ҳалқаро талабларга мувофиқ белгилаш ҳамда стандартлаштириш билан боғлиқ масалаларни ҳал қилиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини

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

янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фанини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация иши 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.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўсимлик хомашёси асосида олинган гепатопротектор таъсирига эга бўлган дори воситаларининг ишлаб чиқиш ва стандартлаш борасидаги Х.Х.Халматов, Т.П.Пулатова, С.И.Искандаров, Х.У.Алиев, А.Я.Ибрагимов, Х.М.Комилов, Ф.Ф.Урманова, С.Н.Аминов, У.М.Азизов, А.Қ.Саидвалиев, Қ.А.Убайдуллаев, В.Н.Абдуллабекова каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида ўсимликлар хомашёси асосида олинган препаратлар таркибидаги биологик фаол моддаларни ўрганиш ва стандартлаш бўйича тадқиқотларни олиб борган қуйидаги олимларнинг илмий изланишлари диққатга сазовор: S.K.Asrani, H.Devarbhavi, J.Eaton, P.S.Kamath, A.A.Mokdad, A.D.Lopez, S.Shahraz, R.Lozano, A.H.Mokdad, J.Stanaway, L.S.Eriksson, R.Olsson, H.Glauman, B.Fromenty, A.Berson, D.Pessayre, M.Hendrickse, E.Rigney, M.H.Giaffer, M.M.Kaplan, N.Kaplowitz, M.F.Lacerda, J.Ludwig, E.R.Dickson, И.Л.Убеева, Л.А.Шпагина, О.Н.Герасименко, С.В.Бобров, С.В.Оковитый, Н.Н.Безбородкина, С.Г.Улейчик, С.Н.Шуленин, А.О.Буеверов, М.В.Егоров, В.И.Литвиненко, А.В.Лебедев, Ж.И.Румянцева.

Мазкур диссертация иши илк бор маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида олинган янги гепатопротектор таъсирга эга экстрактлар ва уларнинг асосидаги биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш, сифатини назорат қилиш ва стандартлаш бўйича биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг №1. «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий ўсимлик хомашёсидан гепатопротектор таъсирига эга бўлган экстракт ва унинг асосида биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш ва стандартлаштириш усулларини назарий ва экспериментал асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

суяқ ва қуруқ экстракт ҳамда улар асосида биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш;

экстрактлардаги биологик фаол моддаларининг таҳлил усулларини асослаш;

экстрактлар таркибида биологик фаол моддаларнинг чинлиги ва миқдорини аниқлаш усулларини асослаш;

олинган экстрактларни ва биологик фаол қўшимчаларни стандартлаш;

қўлланилган таҳлил усулларни валидациялаш;

олинган препаратларни фармакологик таъсирини ва гепатопротектор самарадорлигини аниқлаш;

меъёрий техник ҳужжатларни ишлаб чиқиш (ВФМ, ТС, ТИ).

Тадқиқотнинг объекти сифатида «Гепифит» суяқ экстракти, «Гепатен» қуруқ экстракти ва қобиқ билан қопланган таблетка шаклидаги биологик фаол қўшимча «Гепатен» олинган.

Тадқиқотнинг предмети маҳаллий хомашёдан олинган экстрактларни ва улар асосидаги биологик фаол қўшимчаларни стандартлаш, сифатини назорат қилиш усулларни ишлаб чиқиш, СФ ва ЮССХ аналитик услубларни валидациялашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишини бажаришда юқори самарали суяқлик ва газ суяқлик хроматографиялари, спектрофотометрия таҳлил усуллари, фармакологик ва микробиологик усуллар ҳамда замонавий компьютер дастурлари қўлланилган. Аналитик усулларни валидациясини ICH (International Council for Harmonisation) Topic Q 2 (R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» тавсияларига мувофиқ аналитик жараёнлар учун валидация кўрсаткичлари, хусусан усулнинг спецификлиги, тўғрилиги, чизиқлилиги ва қайтарувчанлиги каби мезонлардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

«Гепифит» суяқ экстракти, «Гепатен» қуруқ экстракти ва «Гепатен» қобиқ билан қопланган таблеткалар таркибидаги биологик фаол моддалар сифатини назорат қилиш усуллари: флавоноидлар йиғиндиси кверцетинга қайта ҳисобланди ва глицирризин кислотасининг миқдорий таҳлил усули ишлаб чиқилган;

экстрактлар ва улар асосидаги биологик фаол қўшимчаларнинг сифатини назорат қилишнинг юқори самарали суяқлик хроматографияси ва спектрофотометрия усуллари ишлаб чиқилган;

объект сифатида қўлланилган дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар учун таклиф этилган миқдорий таҳлил усуллари ICH Topic Q 2 (R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» талаблари бўйича валидация қилинган;

«Гепифит» суюқ экстракт ва «Гепатен» таблеткаларнинг фармакологик синовлари ўтказилиб, гепатопротекторлик фаоллиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

суюқ ва қуруқ экстрактлар ва улар асосидаги биологик фаол қўшимчалар амалдаги Давлат Фармакопеясининг XI нашри ва ЎзР ВМ 2016 йил 27 октябрдаги 365-сонли қарори билан тасдиқланган «Дори воситалари хавфсизлиги бўйича умумий техник регламент»ида келтирилган кўрсаткичларга мувофиқ стандартланган;

суюқ ва қуруқ экстракт ҳамда биологик фаол қўшимчанинг турғунлиги узоқ муддатли табиий усулда аниқланган;

«Гепифит» суюқ экстракти, «Гепатен» биологик фаол қўшимчалари учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тегишли ташкилотлар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги даражаси замонавий математик, статистик, физик-кимёвий ва фармакологик усуллардан фойдаланилганлиги билан тасдиқланган. Олинган натижалар амалиётда ва саноат миқёсида синаб кўрилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларини илмий аҳамияти маҳаллий хомашёлар асосида гепатопротектор таъсири бўйича хорижий аналоглардан кам бўлмаган экстрактлар ва таблетка шаклидаги биологик фаол қўшимчаларнинг сифатини белгилаш учун юқори самарали суюқлик хроматографияси ва спектрофотометрия усуллари ёрдамида меъёрлари ишлаб чиқилганлиги ҳамда таҳлил усуллари чизиқлилиги, аниқлик, тўғрилиги спецификлиги ва қайтарилувчанлиги каби кўрсаткичлар бўйича валидацияланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Гепифит» суюқ экстракти, «Гепатен» қуруқ экстракти ва «Гепатен» қобик билан қопланган таблеткалар иқтисодий жиҳатдан устун бўлган, безарар, самарали дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар сифатида тиббиёт амалиётига тавсия қилиниб, саноатда ишлаб чиқаришга татбиқ этилган ҳамда аҳоли эҳтиёжини қондириш учун хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўсимлик композицияси асосида гепатопротектор воситасини ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Гепатен» қуруқ экстракти учун вақтинча фармакопея мақола лойиҳаси ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати; «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКнинг 2020 йил 15 октябрдаги №29/01-408-сон хати).

Натижада ушбу фармакопея мақоласининг тасдиқланиши жигар касалликларини даволаш учун дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар учун субстанция ишлаб чиқиш имконини беради;

«Гепифит» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар тасдиқланган (TS 25368758-001:2017) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 25368758-001:2017). Натижада “Pharm Quality Systems” МЧЖда гепатопротектор таъсирга эга бўлган «Гепифит» биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган;

«Гепатен» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар тасдиқланган (TS 25368758-001:2018) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 25368758-001:2018). Натижада маҳаллий хомашёлар асосида жигар хасталликларида қўлланиладиган биологик фаол қўшимчалар ассортиментини кенгайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссияси томонидан фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 6 таси республикада ва 1 таси хорижий журналда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 126 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **Кириш** қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги кўрсатилган, тадқиқотларнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган.

Диссертациянинг **«Ўсимликдан олинган дори препаратларнинг ҳозирги ҳолати ва уларни станлартлаштириш»** мавзусига оид биринчи бобида, адабиёт маълумотлари таҳлили келтирилган бўлиб, бунда гепатопротектор таъсирга эга бўлган дори воситаларининг таснифланиши,

ҳамда танлаб олинган ўсимликлар ҳақида қисқача маълумот келтирилган. Экстракция жараёнининг асосий қоидалари ва стандартлаштиришда ёндашув кўрсатилган.

Диссертациянинг «Тадқиқотларда қўлланилган усуллар ва дастабки хомашёлар» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари, таҳлил усуллари, илмий изланиш ишларида ишлатилган асбоб ускуналар ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Кўп компонентли гепатопротектор воситасини ишлаб чиқиш ва ўрганиш» мавзусидаги учинчи боби суяқ ва қуруқ экстракт, ҳамда қобик билан қопланган таблеткаларни ишлаб чиқишга бағишланган. Олинган натижаларга асосланиб тадқиқот объектлари танланди ва 1, 2 жадвалда келтирилди.

1-жадвал

Олинган экстрактларнинг таркиби

Композициянинг таркиби	«Гепафит» суяқ экстракти	«Гепатен» қуруқ экстракти
<i>Фаол моддалар</i>		
Қизилмия илдизи	6,6 г	33,3%
Далачой ўти	6,6 г	33,3%
Маккажўхори попуғи	6,6 г	33,3%
Ёрдамчи моддалар		
30% этил спирти	100 мл гача	-

2-жадвал

«Гепатен» таблеткалар таркиби

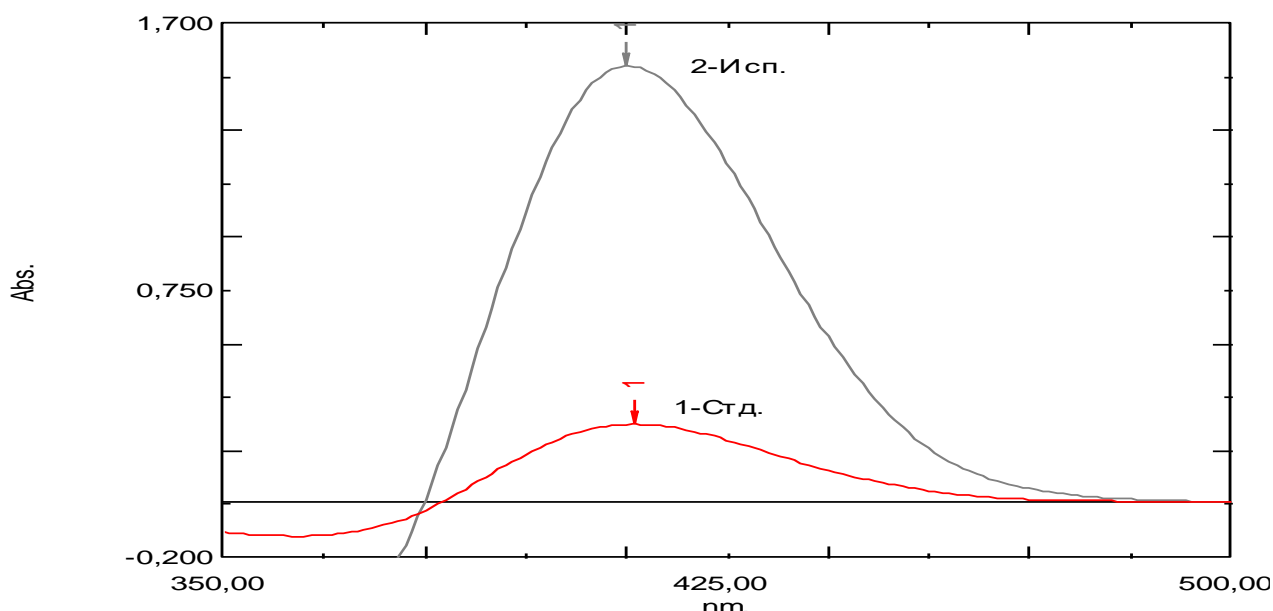
Таркиб	Микдори, мг
Қуруқ экстракт	120
МКЦ	200
Картошка крахмали	19
Магния стеарат	1
Гидроксипропилцеллюлоза	16
Поливинилпирролидон	1,8
Тальк	0,8
Титана диоксид	1,4
Этил спирти 80%	д.к.

Суяқ экстракт “”Гепафит” ва қуруқ экстракт “Гепатен”, ҳамда қобик билан қопланган “Гепатен” таблеткаларнинг олиниш технологик схемалари, технологик босқичлари ва асосий жараён параметрлари ишлаб чиқилган.

Тўртинчи ««Гепифит» суюқ экстрактини стандартлаш» мавзусидаги бобида суюқ экстракт таркибидаги биологик фаол моддалар (чинлиги), спирт миқдори, қуруқ қолдиқ, оғир металл миқдори, микробиологик тозаллиги ва миқдорий таҳлил усуллари келтирилган.

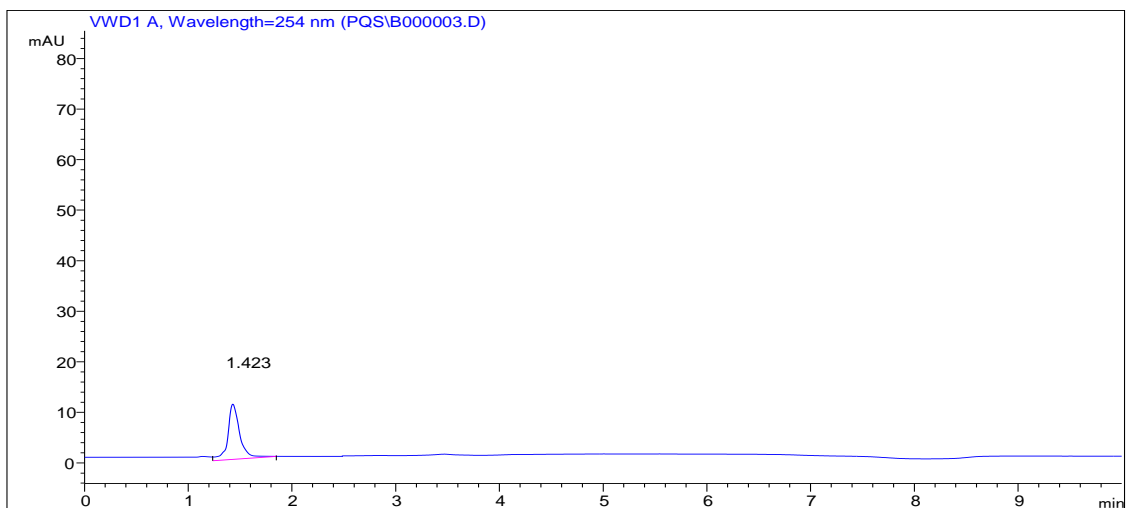
Биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳларини аниқлаш СФ ва ЮССХ усуллари ёрдамида амалга оширилди.

Суюқ экстракт таркибидаги флавоноидларни аниқлаш учун спектрофотометрия усули танланди. 1-расмдан кўриниб турибдики, суюқ экстракт эритмасининг спектрнинг ютилиш максимуми кверцетиннинг ишчи стандарт намунасининг 422 ± 1 нм тўлқин узунлигида ютилиш максимумига тўғри келади. Бу ҳолат суюқ экстрактда флавоноидлар борлигини исботлайди.

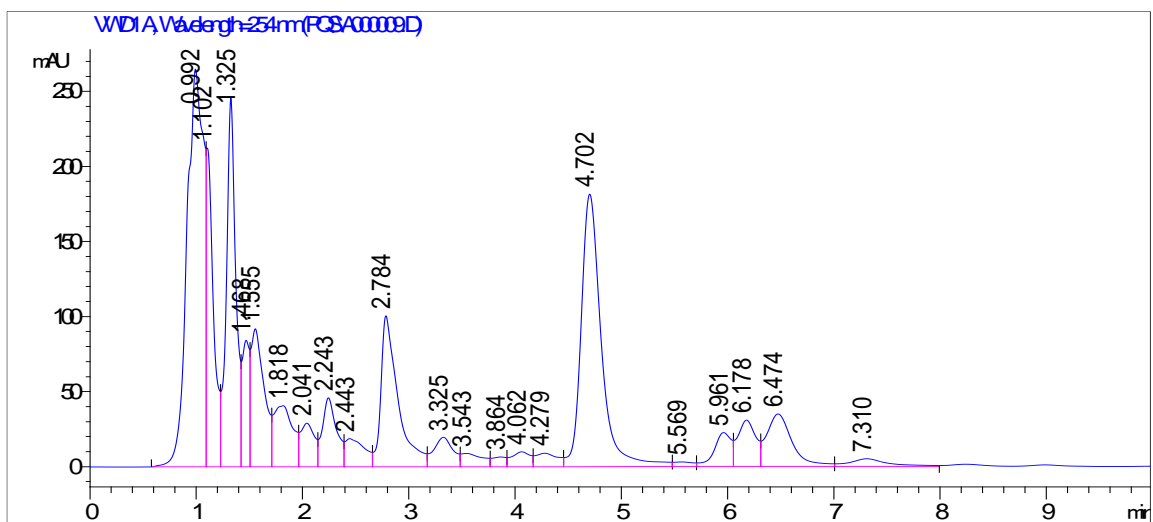


Расм 1. Экстракт эритмаси ва кверцетин ишчи стандарт эритмасини AlCl_3 эритмаси билан ўзаро таъсирлашганидан кейинги ютилиш спектрлар. 1 – кверцетин эритмаси, 2 – текширилувчи намуна (экстракт).

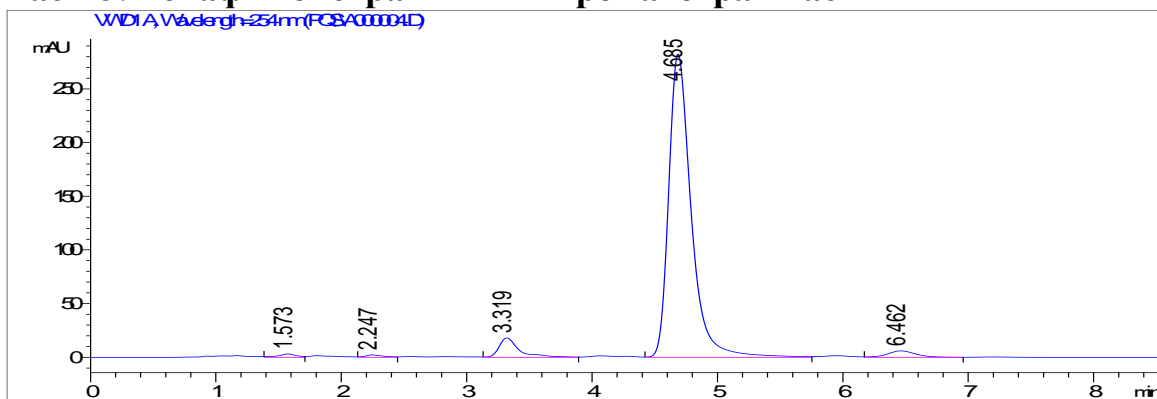
Глицирризин кислотасини (ГК) сифат таҳлили учун ЮССХ усули қўлланилди. ГКси сифат таҳлилини исботлаш учун текширилувчи намунанинг ушланиш вақти чўққиси билан ишчи стандарт намуна (ИСН) чўққиси солиштирилди. Ушланиш вақти хослиги 2 – 5 расмларда келтирилган.



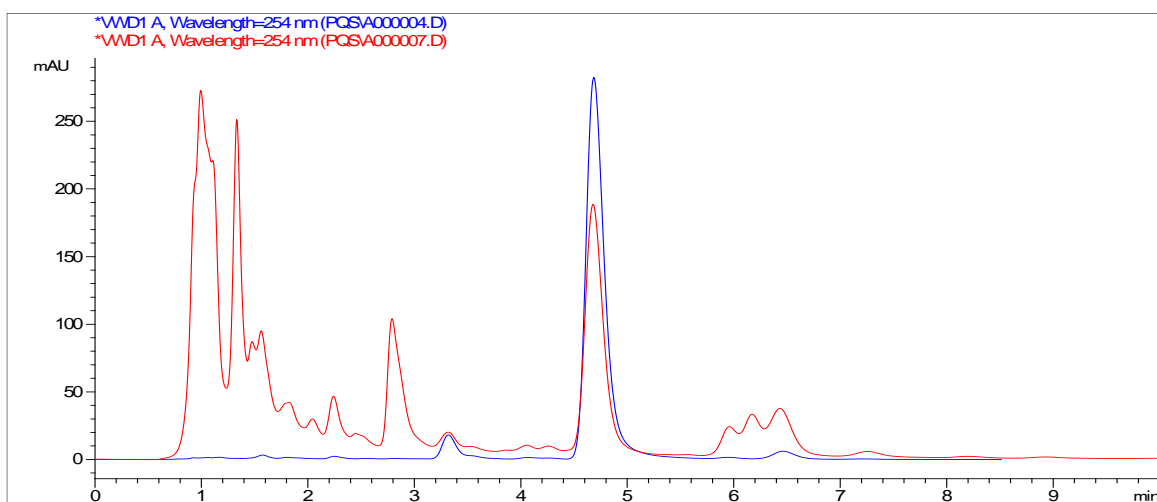
Расм 2. Экстракт эритмасининг хроматограммаси.



Расм 3. Гепифит экстрактининг хроматограммаси



Расм 4. Глицирризин кислотасининг ишчи стандарт намунасининг хроматограммаси.



Расм 5. Глицирризин кислота ишчи стандарт намунаси (кўк чизик) ва Гепафит экстракти (қизил чизик) бирлашган хроматограммалари.

Суяқ экстракт таркибидаги флавоноидларнинг йиғиндиси миқдорий таҳлили СФ усули билан олиб борилди. Олинган натижаларнинг метрологик характеристикаси 3- жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Флавоноидлар йиғиндисининг миқдорий таҳлил натижаларининг метрологик характеристикаси

Олинган натижалар										
X_i	0,0569	0,0572	0,0572	0,0563	0,0576					
Метрологик характеристика										
n	f	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	ОСО	
5	4	95	2,78	0,057	$2,3 \cdot 10^{-7}$	$4,83 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$	1,05	0,85	

Глицирризин кислотасини (ГК) миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усул билан олиб борилди. Олинган натижаларнинг метрологик характеристикаси 4 жадвалда келтирилган.

4-жадвал

Глицирризин кислотасининг миқдорий таҳлил натижаларининг метрологик характеристикаси

Олинган натижалар										
X_i	0,3027	0,2979	0,3003	0,2958	0,2997					
Метрологик характеристикаси										
n	f	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	ОСО	
5	4	95	2,78	0,299	$6,7 \cdot 10^{-6}$	$2,6 \cdot 10^{-3}$	$3,2 \cdot 10^{-3}$	1,07	0,87	

ICH талабларига мувофиқ биологик фаол моддаларни миқдорини аниқлаш усуллари валидацияланди. Олинган натижалар жадвал 5 ва 6 да келтирилган.

**«Гепафит» суюқ экстракт таркибидаги флавоноидларни
миқдорини аниқлаш усуби валидацияси натижалари**

Мезон	Меъёр	Натижа
Спецификлик	Текширилувчи эритма спектри стандарт намуна эритмасининг спектрига тўғри келиши ва ютилиш максимуми бир хил бўлиши керак	Текширилувчи эритма спектри стандарт намуна эритмасининг спектрига тўғри ва ютилиш максимуми бир хил бўлиб, 422 нм тенг.
Чизиқлилик	Корреляция коэффиценти $ r \geq 0,99$	$y = 0,0038x + 0,0132$ $R^2 = 0,9989$
Диапазон	$\pm 20\%$ белгиланган таркиб қийматидан	0,0125% дан 0,2% гача
Прецизионлик, RSD	3% дан кўп эмас	$\pm 1,521\%$
Тўғрилиқ, RSD	3% дан кўп эмас	$\pm 0,917\%$

Жадвалда келтирилган натижалар флавоноидларни аниқлаш услубини тўғри ва қайтарувчанлигини кўрсатди.

**«Гепафит» суюқ экстракт таркибидаги ГК ни миқдорини аниқлаш
услубини валидация натижалари**

Мезон	Меъёр	Натижа
Спецификлик	Текширилувчи намуна эритмасининг ГК чўққисини ушланиш вақти ишчи стандарт эритмасининг ГК чўққисининг ушланиш вақтига мос келиши керак.	Текширилувчи намуна эритмасининг ГК чўққисини ушланиш вақти ишчи стандарт эритмасининг ГК чўққисининг ушланиш вақтига мос келади.
Чизиқлилик	Корреляция коэффиценти $ r \geq 0,99$	$y = 0,0026x + 0,0025$ $R^2 = 0,9999$
Диапазон	$\pm 20\%$ белгиланган таркиб қийматидан	0,0625% дан 1,0% гача
Прецизионлик, RSD	3% дан кўп эмас	$\pm 1,746\%$
Тўғрилиқ, RSD	3% дан кўп эмас	$\pm 0,928\%$

Шундай қилиб, ГК миқдорини аниқлаш услуби тўғри ва қайтарувчанлиги исботланди ва МХ га киритилиши мумкин.

Сууюк экстрактни қолган кўрсаткичлари ҳам аниқланди. Олинган натижалар сууюк экстракт учун тузилган спецификацияда келтирилган (7 жадвал).

7 -жадвал

«Гепифит» сууюк экстракти спецификацияси

Кўрсаткичларни номи	Талаб	Аниқлаш усуллари
Тасвирланиши	Тиниқ, қизил-жигар рангдан жигар ранггача бўлган сууюқлик . Ширин, хушбўй ҳидли, ёқимли таъмли.	Визуал
Чинлиги	Текширилувчи эритма УБ-спектри ишчи стандарт эритма УБ-спектрига тўғри келиши керак.	СФ
	Текширилувчи намуна эритмасини хроматограммасида ГК нинг ушланиш вақти ГК нинг ишчи стандарт эритмасига мос келиши керак.	ЮССХ
Оғир металллар	0,001%дан ошмаслиги керак	ДФ XI, нашр 1, б.165
Спирт миқдори	25% дан кам эмас	ДФ XI, нашр.1, б.26. ГСХ
Микробиологик тозалиги	1 мл препаратда умумий бактериялар сонидан 10^4 , умумий замбуруғлар сонидан $2 \cdot 10^2$, 10^2 энтеробактериядан ва бошқа грамманфий бактериялардан кўп бўлмаган миқдорда. 1 мл препаратда <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ва <i>Staphylococcus aureus</i> бўлмаслиги лозим. 10 мл препаратда <i>Salmonella</i> бўлмаслиги керак.	ДФ XI 2 нашр б.193 Ўзгартириш №2 12.10.2005 й.
Миқдорий таҳлил	Флавоноидларнинг миқдори 0,05% дан кам бўлмаслиги керак.	СФ
	ГКнинг миқдори 0,35% дан кам бўлмаслиги керак.	ЮССХ

«Гепифит» сууюк экстрактни барқарорлигини ўрганиш ва сақлаш муддатини белгилаш учун тажрибалар табиий шароитда ва узоқ муддат мобайнида амалга оширилди. Тажрибалар шуни кўрсатдики, табиий шароитда сақланган «Гепифит» сууюк экстракти 2 йил давомида хусусиятларини ва сифат кўрсаткичларини ўзгартирмайди.

««Гепатен» қуруқ экстракти ва қобиқ билан қопланган таблеткаларни стандартлаштириш» деб номланган 5-бобда қуруқ экстракт

ва унинг асосида олинган таблеткаларнинг стандартизацияси келтирилган. Стандартлаштириш учун юқорида келтирилган услублардан фойдаланилди. Сууюк экстракт таркибидаги биологик фаол моддаларни ДФ га мувофиқ СФ ва ЮССХ усуллар билан аниқланди. «Гепатен» куруқ экстракти ва таблеткалардаги флавоноидлар ва ГК миқдорини аниқлаш услублари ишлаб чиқилди ва валидацияланди. МХга киритиш мақсади билан «Гепатен» куруқ экстракти ва таблеткалар сифат меъёрлари аниқланди. Натижалар 8-13 жадвалларда келтирилган.

8-жадвал

Флавоноидлар йиғиндиси миқдорий таҳлил натижаларининг метрологик тавсифи

Куруқ экстрактни аниқлаш натижалари									
X _i	0,1911	0,1895	0,1930	0,1875	0,1920				
Метрологик тавсифи									
n	f	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}$, %	ОСО
5	4	95	2,78	0,191	4,7*10 ⁻⁶	2,17*10 ⁻³	2,7*10 ⁻³	1,41	1,14
«Гепатен» таблеткаларидаги флавоноидлар йиғиндиси миқдори									
X _i	0,1856	0,1890	0,1883	0,1862	0,1841				
Метрологик тавсифи									
n	f	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}$, %	ОСО
5	4	95	2,78	0,187	4,04*10 ⁻⁶	2,01*10 ⁻³	2,5*10 ⁻³	1,34	1,08

9-жадвал

Глицирризин кислотаси миқдорий таҳлил натижаларининг метрологик тавсифи

Куруқ экстрактни аниқлаш натижалари									
X _i	21 137,438	20 868,303	20 412,844	20 889,006	20 392,142				
Метрологик тавсифи									
n	F	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}$, %	ОСО
5	4	95	2,78	20 739,95	1,06*10 ⁵	3,26*10 ²	4,05*10 ²	1,95	1,57
«Гепатен» таблеткаларидаги ГКни миқдори									
X _i	6 956,101	7 052,714	7 011,308	6 907,795	6 907,795				
Метрологик тавсифи									
n	F	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}$, %	ОСО
5	4	95	2,78	6 967,14	4,11*10 ³	6,41*10 ¹	7,96*10 ¹	1,14	0,92

**«Гепатен» қуруқ экстракт ва таблеткалар таркибидаги флавоноидлар
йиғиндиси миқдорини аниқлаш услуби валидация натижалари**

Мезон	Меъёр	Қуруқ экстракт	«Гепатен» таблеткалар
Спецификлик	Текширилувчи эритма спектри стандарт намуна эритмасининг спектрига тўғри келиши ва ютилиш максимуми бир хил бўлиши керак	Текширилувчи эритма спектри стандарт намуна эритмасининг спектрига тўғри ва ютилиш максимуми бир хил бўлиб, 422 нм тенг.	Текширилувчи эритма спектри стандарт намуна эритмасининг спектрига тўғри ва ютилиш максимуми бир хил бўлиб, 422 нм тенг.
Чизиқлилик	Корреляция коэффициенти $ r \geq 0,99$	$y = 0,00181x + 0,01118$ $R^2 = 0,99663$	$y = 0,0019x + 0,0013$ $R^2 = 0,9998$
Диапазон	$\pm 20\%$ белгиланган таркиб қийматидан	0,0480% дан 2,24% гача	0,404% дан 6,464% гача
Прецизионлик, RSD	3% дан кўп эмас	$\pm 0,997\%$	$\pm 0,865\%$
Тўғрилиқ, RSD	3% дан кўп эмас	$\pm 1,084\%$	$\pm 0,939\%$

**«Гепатен» қуруқ экстракт ва таблеткалар таркибидаги ГК
миқдорини аниқлаш услуби валидация натижалари**

Мезон	Меъёр	Қуруқ экстракт	«Гепатен» таблеткалар
Спецификлик	Текширилувчи намуна эритмасининг ГК чўққисини ушланиш вақти ишчи стандарт эритмасининг ГК чўққисининг ушланиш вақтига мос келиши керак.	Текширилувчи намуна эритмасининг ГК чўққисини ушланиш вақти ишчи стандарт эритмасининг ГК чўққисининг ушланиш вақтига мос келади.	Текширилувчи намуна эритмасининг ГК чўққисини ушланиш вақти ишчи стандарт эритмасининг ГК чўққисининг ушланиш вақтига мос келади.
Чизиқлилик	Корреляция	$y = 238,95x +$	$y = 67,499x +$

Мезон	Меъёр	Қурук экстракт	«Гепатен» таблеткалар
	коэффициенти $ r \geq 0,99$	2407,8 $R^2 = 0,996$	72,697 $R^2 = 0,9977$
Диапазон	$\pm 20\%$ белгиланган қийматидан	0,57% дан 8,91% гача	0,1858дан 3,0250 гача
Прецизионлик, RSD	3% дан кўп эмас	$\pm 1,711\%$	$\pm 1,788\%$
Тўғрилиқ, RSD	3% 3% дан кўп	$\pm 0,847\%$	$\pm 1,008\%$

12-жадвал

«Гепатен» қурук экстракти спецификацияси

№	Кўрсаткичларни номи	Талаб	Аниқлаш усуллари
1	Тасвирланиши	Аморф кукун, қаймоқ-жигар рангли, ширин таъмли.	Визуал
2	Чинлиги	Текширилувчи эритма УБ- спектри ишчи стандарт эритма УБ-спектрига тўғри келиши керак.	СФ
		Текширилувчи наъмуна эритмасини хроматограммасида ГК нинг ушланиш вақти ГК нинг ишчи стандарт эритмасига мос келиши керак.	ЮССХ
3	Оғир металллар	0,001% дан кўп эмас	ДФ Х1 нашр 1, б.165
4	Қурутгандан кейинги масса йўқолиши	3,1% - 5,2%	ДФ Х1 нашр 1, с.176
5	Микробиологик тозалиги	1 г препаратда 10^4 умумий аэроб бактериалар сонидан, $2 \cdot 10^2$ умумий замбуруғлар сонидан, 10^2 энтеробактериялар сонидан ва бошқа грамманфий бактериалардан кўп бўлмаган ҳолда. Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus ва Salmonella бўлмаслиги керак.	ДФ Х1 2 нашр б.193 Ўзгартириш №2 2005 йил 3.2. тоифа
6	Миқдорий таҳлил	Флавоноидларнинг миқдори 0,45% кам бўлмаслиги керак.	СФ

		ГК миқдори 3,15% кам бўлмаслиги керак.	ЮССХ
--	--	---	------

13-жадвал

«Гепатен» таблеткаси спецификацияси

№	Кўрсаткичларни номи	Талаб	Аниқлаш усуллари
1	Тасвирланиши	Юмалоқ, икки томонлама қабарик юзаси текис оқ ёки кулранг-оқ таблеткалар	Визуал
2	Чинлиги	Текширилувчи эритма УБ-спектри ишчи стандарт эритма УБ-спектрига тўғри келиши керак.	СФ
		Текширилувчи намуна эритмасини хроматограммасида ГК нинг ушланиш вақти ГК нинг ишчи стандарт эритмасига мос келиши керак.	ЮССХ
3	Таблеткаларнинг ўртача оғирлиги	Таблеткаларнинг ўртача оғирлиги 360 мг бўлиши керак. Ўртача оғирликдан оғиши $\pm 3\%$ чегарасида бўлиши керак.	Гравиметрик
4	Парчаланиши	20 дақиқадан кўп эмас.	Парчаланиш тести
5	Микробиологик тозаллиги	1,0 г препаратда аэроб бактериаларнинг умумий сонидан 1000 дан, умумий замбуруғлар 100 дан ошмаган ҳолда бўлиши, ҳамда <i>Escherichia coli</i> . бўлмаслиги лозим.	ДФ XI 2 нашр б.193
6	Миқдорий таҳлил	Флавоноидларнинг миқдори 0,15% дан кам бўлмаслиги керак.	СФ
		ГК миқдори 1,05% кам бўлмаслиги керак.	ЮССХ

Қуруқ экстракт ва таблеткаларнинг яроқлилик муддати аниқланиб, 2 йил деб белгиланди.

Қуруқ экстракт ва таблеткаларнинг барқарорлигини ўрганиш ва яроқлилик муддатини белгилаш учун табиий шароитда узоқ муддат давомида сақлаш усули бўйича амалга оширилди. Бунинг учун таблеткалар қуруқ, қоронғи жойда, тўқ сариқ рангли тиқинлар билан беркитилган шиша идишларда хона ҳароратида сақланди. Сифатини назорат қилиш сақлаш

вақтининг ҳар 6 ойда асосий кўрсаткичларини аниқлаш билан олиб борилди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, узоқ муддатли сақлаш шароитида барқарорлик 2 йил сақланиб туради.

ХУЛОСАЛАР

1. Назарий ва амалий тадқиқотлар асосида Ўзбекистон фармацевтика бозори ўрганилиб, гепатопротектор воситалар асортименти таҳлил қилиниб, ўсимликлардан олинган дори препаратларга бўлган талаб ва улар асосида замонавий дори препаратларни яратиш объектлари белгиланди.

2. Илк маротоба тешик далачай, маккажўхори ва қизилмия ўсимликлари асосида гепатопротектор таъсирга эга суюқ ва қуруқ экстракт, ҳамда таблеткалар кўринишидаги биологик фаол қўшимчалар тавсия этилди.

3. Экстрактлар ва таблеткалар таркибидаги биологик фаол моддаларни миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрия ва юқори самарали суюқлик хроматография усуллари олинган натижалар бўйича валидацияланди ва таклиф қилинди.

4. «Гепафит» суюқ экстракти ва «Гепатен» қуруқ экстрактини белгиланган талаблар асосида стандартлаштириш усуллари таклиф этилди ҳамда таблетка кўринишидаги биологик фаол қўшимчаларнинг сифат меъёрлари белгиланди.

5. «Гепафит» ва «Гепатен» биологик фаол қўшимчалар учун Техник шартлар (TS 25368758-001:2017, TS 25368758-001:2018) ва Технологик йўриқномалар (ТИ 25368758-001:2017, ТИ 25368758-001:2018) тасдиқланди ҳамда ишлаб чиқаришга рухсат этилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

МУХИТДИНОВА КАМИЛА ШАЯХМЕТОВНА

**РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО
СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент -2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В.2019.4.PhD/Far57.

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:	Убайдуллаев Кудратилла Асатиллаевич кандидат химических наук, профессор
Официальные оппоненты	Урманова Флюра Фаридовна доктор фармацевтических наук, профессор
	Нишонбоев Собир Зарипбоевич кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Ведущая организация:	ГУП "Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" при МЗ РУ

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г в ___ 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: www.info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер ___) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года
(Реестр протокола № ___ от «___» _____ 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 философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения заболевания печени входят в первую двадцатку основных причин смертности человечества, также глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НЖБ) среди взрослых пациентов составляет 25,2%. Поэтому важную значимость свидетельствует разработка и стандартизация лекарственных средств и биологически активных добавок, используемых для лечения заболеваний печени.

Во всем мире ведутся научные исследования по выделению биологически активных веществ из растительного сырья экономичными и современными методами, их стандартизации также проведению контроля качества. В связи с этим ведутся научные исследования по приоритетным направлениям такими как изучение факторов влияющих на кинетику высвобождения биологически активных веществ из местных лекарственных растений, содержащих флавоноиды и глицирризиновую кислоту, проведение анализа лекарственных форм современными физико-химическими методами такими, как высокоэффективная жидкостная хроматография и спектрофотометрия, валидация данных методов по показателям правильность, специфичность, воспроизводимость, линейность, диапазон применения.

В результате проводимых в нашей республике реформ проводятся научные исследования для стремительного развития фармацевтической отрасли за счет внедрения новых технологий, расширения ассортимента импортозамещающих местных препаратов и биологически активных добавок, совершенствования современных и высокочувствительных физико-химических методов анализа. В четвертом направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017-2021 годах были определены такие важные задачи, как "...дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, совершенствование обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений дешевыми и эффективными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения..."¹. В связи с этим важно решить вопросы, связанные с разработкой лекарственных препаратов и биологически активных добавок, обладающих высокой терапевтической эффективностью, простотой применения, установлением их норм качества и стандартизацией

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 годах», Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» // «Народное слово», 8 февраля 2017 года

фармацевтического образования и науки», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В сфере разработки и стандартизации лекарственных средств на основе растительного сырья гепатопротекторного действия важное значение имеют научные исследования таких узбекских ученых, как Х.Х.Халматов, Т.П.Пулатова, С.И.Искандаров, Х.У.Алиев., А.Я.Ибрагимов, Х.М.Комилов, Ф.Ф.Урманова, С.Н.Аминов, У.М.Азизов, А.Қ.Саидвалиев, Қ.А.Убайдуллаев, В.Н.Абдуллабекова.

В мировой практике значимы научные исследования по разработке препаратов на основе растительного сырья, изучению и стандартизации биологически активных веществ проведенные следующими учеными: S.K.Asrani, H.Devarbhavi, J.Eaton, P.S.Kamath, A.A.Mokdad, A.D.Lopez, S.Shahraz, R.Lozano, A.H.Mokdad, J.Stanaway, L.S.Eriksson, R.Olsson, H.Glauman, B.Fromenty, A.Berson, D.Pessayre, M.Hendrickse, E.Rigney, M.H.Giaffer, M.M.Kaplan, N.Kaplowitz, M.F.Lacerda, J.Ludwig, E.R.Dickson, И.Л.Убеева, Л.А.Шпагина, О.Н.Герасименко, С.В.Бобров, С.В.Оковитый, Н. Н.Безбородкина, С. Г.Улейчик, С. Н.Шуленин, А.О.Буеверов, М.В.Егоров, В.И.Литвиненко, А.В.Лебедев, Ж.И.Румянцева.

Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке, контролю качества и стандартизации новых экстрактов и биологически активных добавок гепатопротекторного действия на основе растительной композиции из местного растительного сырья.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского Фармацевтического Института №1. «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений и их применение в медицинской практике».

Целью исследования является теоретическое и экспериментальное обоснование разработки и стандартизации экстрактов и биологически активных добавок гепатопротекторного действия, на основе местного растительного сырья.

Задачи исследования:

разработка жидких и сухих экстрактов и биологически активных добавок на их основе;

обоснование методов анализа биологически активных веществ в экстрактах;

обоснование методов определения подлинности и количественного определения биологически активных веществ в экстрактах;

стандартизация полученных экстрактов и биологически активных добавок;

валидация применяемых методов анализа;

определение фармакологического действия и гепатопротекторной активности полученных препаратов;

разработать нормативно-технические документы (ВФС, ТУ, ТС).

Объектом исследования явились жидкий экстракт «Гепифит», сухой экстракт «Гепатен» и биологическая активная добавка «Гепатен» в форме таблеток, покрытых оболочкой.

Предметом исследования является стандартизация экстрактов из местного сырья и биологически активных добавок на их основе, разработка методов контроля качества, валидация аналитических методик СФ и ВЭЖХ.

Методы исследования. В исследовании использовались высокоэффективная жидкостная и газо-жидкостная хроматография, спектрофотометрические методы анализа, фармакологические и микробиологические методы также современные компьютерные программы. Валидация аналитических методик проводили в соответствии с рекомендациями ICH (International Council for Harmonisation) Topic Q 2 (R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» использованы валидационные параметры для аналитической процедуры такие как, правильность, специфичность, линейность и воспроизводимость.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработаны методы контроля качества основных биологически активных веществ в жидком экстракте «Гепифит», сухом экстракте «Гепатен» и в таблетках, покрытые оболочкой «Гепатен»: по сумме флавоноидов в пересчете на кверцетин и количественного анализа глицирризиновой кислоты;

разработаны методы высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии для контроля качества экстрактов и биологически активных добавок на их основе;

предлагаемые методы количественного анализа лекарственных средств и биологически активных добавок, используемых в качестве объекта, прошли валидацию в соответствии с требованиями ICH Topic Q 2 (R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology»;

проведены фармакологические испытания жидкого экстракта «Гепифит» и таблеток «Гепатен» для определения гепатопротекторной активности.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

экстракты и биологически активные добавки на их основе стандартизованы в соответствии с действующей Государственной Фармакопеей XI издания и «Общим техническим регламентом по безопасности лекарственных средств» утвержденный постановлением КМ РУз от 27 октября 2016 года № 365;

стабильность жидкого и сухого экстракта также биологической активной добавки определена в естественных условиях при долгосрочном хранении;

разработаны и утверждены соответствующими организациями нормативные документы на жидкий экстракт «Гепафит» и на биологически активную добавку «Гепатен».

Достоверность результатов исследования. Степень достоверности результатов исследования подтверждены применением современных математических, статистических, физико-химических и фармакологических методов. Полученные результаты апробированы на практике и в промышленных масштабах.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в определении показателей качества, для разработанных экстрактов и биологически активных добавок в таблетированной форме гепатопротекторного действия на основе местного растительного сырья не уступающих зарубежным аналогам, методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии, наряду с этим разработанные методики были валидированы по показателям точность, специфичность, линейность и воспроизводимость.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что разработаны и рекомендованы для медицинской практики жидкий экстракт «Гепафит», сухой экстракт «Гепатен» и таблетки, покрытые оболочкой «Гепатен», которые экономически не уступают, являются безвредными и эффективными лекарственными средствами и биологически активными добавками, которые внедрены на производство для удовлетворения потребности населения.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке и стандартизации гепатопротекторного средства на основе растительной композиции:

подготовлен проект временной фармакопейной статьи (ВФС) для сухого экстракта «Гепатен» и передан для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан (письмо Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года; письмо ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» №29/01-408 от 15 октября 2020 г.). В результате, утверждения данной фармакопейной статьи даст возможность производить субстанцию для производства лекарственных средств и биологически активных добавок для лечения заболеваний печени;

утверждены Технические Условия (TS 25368758-001:2017) на биологически активную добавку «Гепафит», Технологическая инструкция

(ТИ 25368758-001:2017) по производству утверждена государственным центром санитарно-эпидемиологического контроля Республики Узбекистан. В результате освоено производство биологически активной добавки на ООО “Pharm Quality Systems”;

утверждены Технические Условия (ТС 25368758-001:2018) на биологически активную добавку «Гепатен», Технологическая инструкция (ТИ 25368758-001:2018) по производству утверждена государственным центром санитарно-эпидемиологического контроля Республики Узбекистан. В результате освоено производство биологически активной добавки гепатопротекторного действия.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 8 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 18 научных работ, из них 7 статей в рекомендованных ВАК Республики Узбекистан (6 статей опубликовано в республиканских, 1 статья в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 126 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и значимость проводимых исследований, определены цель и задачи исследования, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов.

Первая глава диссертации «**Современное состояние лекарственных средств растительного происхождения и их стандартизация**» содержит анализ литературы, включая классификацию препаратов с гепатопротекторным действием, а также краткое описание выбранных растений. Показаны основные правила процесса экстракции и подход к стандартизации.

Во второй главе диссертации, названной «**Использованные методы в исследованиях и исходное сырьё**» приведены материалы, объекты, методы и приборы, использованные при проведении научно-исследовательских работ.

Третья глава «**Разработка и изучение поликомпонентного гепатопротекторного средства**» посвящена разработке жидкого и сухого экстракта, а также таблеток, покрытых оболочкой. На основе полученных данных был выбран состав для исследуемых средств, которые представлен в таблице №1 и 2.

Таблица 1

Составы полученных экстрактов

Состав композиции	Жидкий экстракт «Гепафит»	Сухой экстракт «Гепатен»
<i>Активные вещества</i>		
Корни Солодки	6,6 г	33,3%
Трава Зверобоя	6,6 г	33,3%
Кукуруза (столбики с рыльцами)	6,6 г	33,3%
Вспомогательные вещества		
Спирт этиловый 30%	До 100 мл	-

Таблица 2

Окончательный состав таблеток «Гепатен»

Ингредиенты	Количество, мг
Сухой экстракт	120
МКЦ	200
Крахмал картофельный	19
Магния стеарат	1
Гидроксипропилцеллюлоза	16
Поливинилпирролидон	1,8
Тальк	0,8
Титана диоксид	1,4
Спирт этиловый 80%	д.к.

Разработаны принципиальные технологические схемы получения жидкого экстракта «Гепафит» и сухого экстракта «Гепатен», также таблеток «Гепатен» покрытые оболочкой, описаны технологические стадии и основные параметры процессов.

В четвертой главе «Стандартизация жидкого экстракта» приведены исследования по определению основных компонентов жидкого экстракта, определение содержания спирта, сухого остатка, тяжелых металлов, микробиологической чистоты и количественного определения.

Обнаружение основных групп биологически активных веществ осуществляли с помощью СФ и ВЭЖХ методов.

Для качественного определения флавоноидов в жидком экстракте был выбран метод спектрофотометрии. Как видно из рисунка 1 максимум спектра поглощения раствора жидкого экстракта совпадает с максимумом поглощения рабочего стандартного образца кверцетина при длине волны 422 ± 1 нм. Данное обстоятельство доказывает присутствие флавоноидов в жидком экстракте.

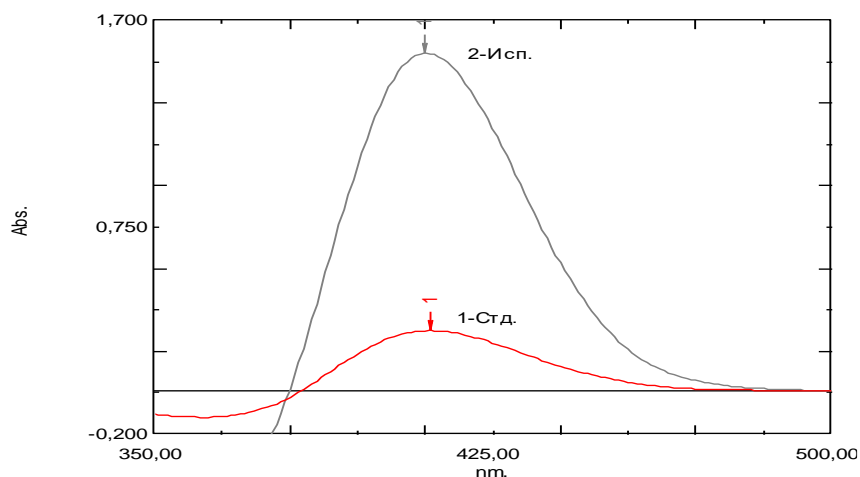


Рис. 1. Спектры поглощения раствора экстракта и раствора стандартного образца кверцетина после взаимодействия с раствором $AlCl_3$. 1 – раствор кверцетина, 2 – испытуемый образец (экстракт).

Для качественного анализа глицирризиновой кислоты (ГК) применили метод ВЭЖХ. Подлинность ГК доказана с помощью сравнения времени удерживания основного пика испытуемого образца с пиком раствора рабочего стандартного образца (РСО) ГК. Идентичность времен удерживания представлена на рисунках 2 – 5.

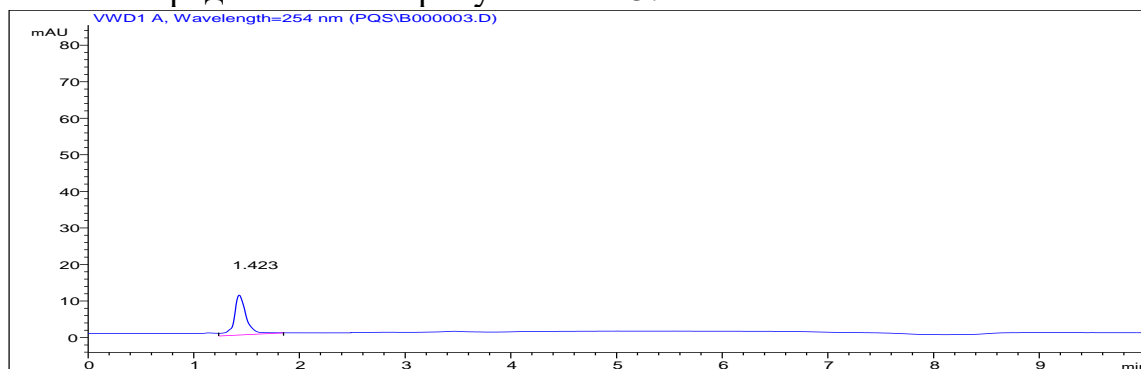


Рисунок 2. Хроматограмма раствора экстрагента.

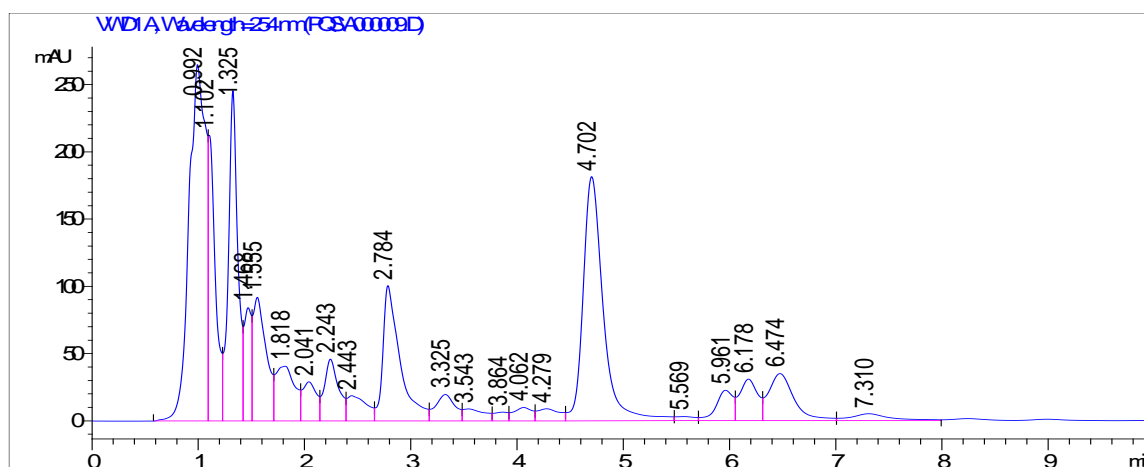


Рисунок 3. Хроматограмма экстракта Гепатит.

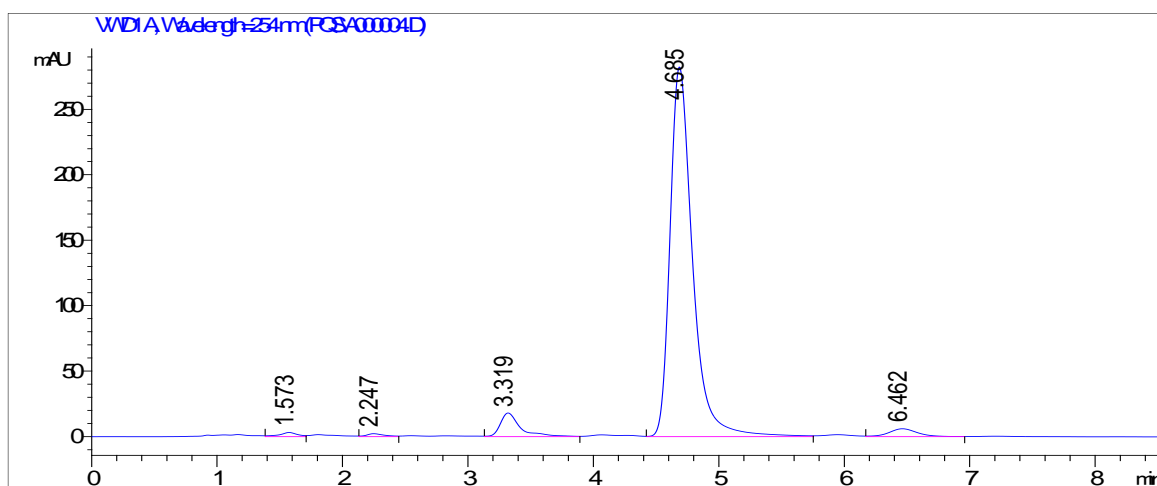


Рисунок 4. Хроматограмма рабочего стандартного образца глицирризиновой кислоты.

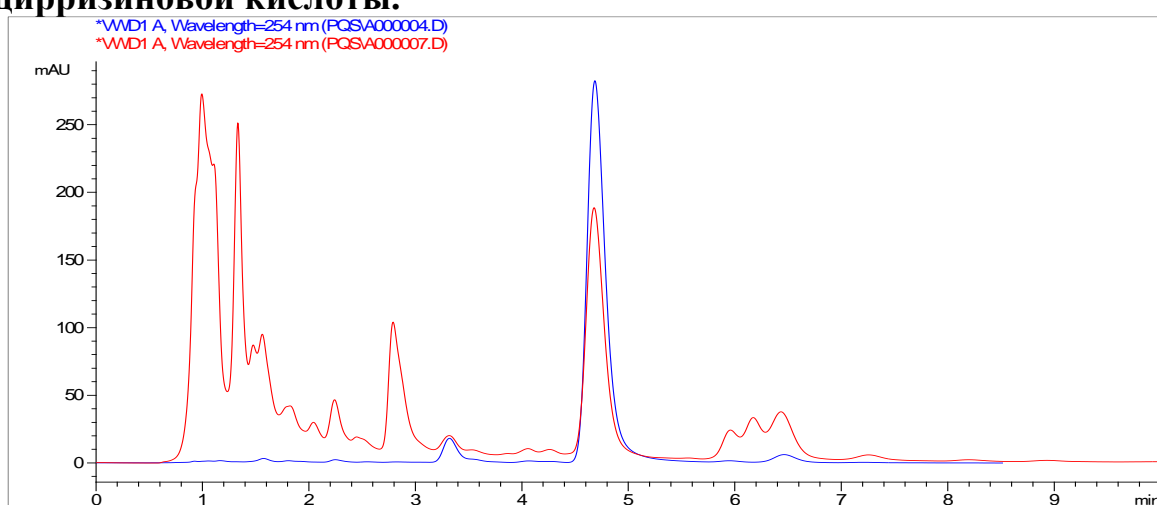


Рисунок 5. Совмещенная хроматограмма рабочего стандартного образца глицирризиновой кислоты (синяя линия) и экстракта Гепифит (красная линия).

Количественное определение суммы флавоноидов в жидком экстракте проводили методом СФ. Метрологическая характеристика результатов анализа представлена в таблице 3.

Таблица 3

Метрологическая характеристика полученных результатов количественного определения суммы флавоноидов

Результаты определения									
X_i	0,0569	0,0572	0,0572	0,0563	0,0576				
Метрологическая характеристика									
n	F	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S2	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	СОС
5	4	95	2,78	0,057	$2,3 \cdot 10^{-7}$	$4,83 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$	1,05	0,85

Количественное определение ГК проводили методом ВЭЖХ. Метрологическая характеристика результатов анализа представлена в таблице 4.

**Метрологическая характеристика полученных результатов
количественного определения ГК**

Результаты определения									
X _i	0,3027	0,2979	0,3003	0,2958	0,2997				
Метрологическая характеристика									
n	F	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}$, %	ОСО
5	4	95	2,78	0,299	6,7*10 ⁻⁶	2,6*10 ⁻³	3,2*10 ⁻³	1,07	0,87

Проведены валидационные испытания на разработанные методики количественного определения БАВ препаратов в соответствии с требованиями ИСН. Полученные результаты представлены в таблицах №5,6.

**Результаты валидации СФ методики определения суммы
флавоноидов в жидком экстракте «Гепифит»**

Критерий	Норма	Результаты
Специфичность	Спектр испытуемого раствора должен быть идентичен спектру стандартного образца и иметь аналогичный максимум поглощения.	Спектр испытуемого раствора идентичен спектру стандартного образца и имеет аналогичный максимум поглощения при 422 нм.
Линейность	Коэффициент корреляции $ r \geq 0,99$	$y = 0,0038x + 0,0132$ $R^2 = 0,9989$
Диапазон	$\pm 20\%$ от заявленного значения содержания	От 0,0125% до 0,2%
Прецизионность, ОСО	Не более 3%	$\pm 1,521\%$
Правильность, ОСО	Не более 3%	$\pm 0,917\%$

Результаты, представленные в таблице, показали, что методика количественного определения флавоноидов, является точной и воспроизводимой.

**Результаты валидации ВЭЖХ методики определения ГК в жидком
экстракте «Гепифит»**

Критерий	Норма	Результаты
Специфичность	Время удерживания пика ГК раствора испытуемого образца должно соответствовать времени удерживания пика ГК раствора стандартного образца	Время удерживания пика ГК раствора испытуемого образца <u>соответствует</u> времени удерживания пика ГК раствора стандартного образца

Критерий	Норма	Результаты
Линейность	Коэффициент корреляции $ r \geq 0,99$	$y = 0,0026x + 0,0025$ $R^2 = 0,9999$
Диапазон	$\pm 20\%$ от заявленного значения содержания	От 0,0625% до 1,0%
Прецизионность, ОСО	Не более 3%	$\pm 1,746\%$
Правильность, ОСО	Не более 3%	$\pm 0,928\%$

Результаты, представленные в таблице 6 показали, что методика количественного определения ГК, является точной и воспроизводимой.

Качественные и количественные параметры жидкого экстракта приведены в спецификации на жидкий экстракт (Таблица 7)

Таблица 7

Спецификация на жидкий экстракт «Гепифит»

Наименование показателей	Требования	Методы контроля
Описание	Жидкость от прозрачного до опалесцирующей состояния, от красно-коричневого до бурового цвета, ароматного сладковатого запаха, сладко-жгучего вкуса.	Визуально
Подлинность	УФ-спектр испытуемого раствора должен соответствовать УФ-спектру рабочего стандартного образца.	СФ
	Время удерживания пика ГК на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков ГК на хроматограмме раствора рабочих стандартных образцов.	ВЭЖХ
Тяжелые металлы	Не более 0,001%	ГФ XI, изд. 1, с.165
Содержание спирта	Не менее 25%	ГФ XI, вып.1, с. 26. ГЖХ
Микробиологическая чистота	В 1 мл препарата допускается наличие не более 10^4 общего числа аэробных бактерий, не более $2 \cdot 10^2$ общего числа грибов, не более 10^2 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий. Отсутствие <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> , в 1 мл препарата. Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 мл препарата.	ГФ XI 2 вып с.193

Количественное определение	Содержание флавоноидов должно быть не более 0,05%.	СФ
	Содержание ГК должно быть не более 0,35%.	ВЭЖХ

Проводилось изучение стабильности и установление сроков годности жидкого экстракта «Гепифит» по способу долгосрочного хранения в естественных условиях. Опыты показали, что при хранении в естественных условиях жидкий экстракт «Гепифит» не меняет своих свойств и показателей качества в течении 2 лет.

В пятой главе «Стандартизация сухого экстракта и таблеток, покрытых оболочкой» проведена стандартизация сухого экстракта и таблеток на ее основе. Использовали сквозные методы для стандартизации. Предложены методики идентификации БАВ, входящих в состав сухого экстракта и таблеток с помощью СФ и ВЭЖХ, в соответствии с требованиями ГФ. Разработаны и валидированы методики количественного определения суммы флавоноидов, глицирризиновой кислоты в сухом экстракте и таблеток «Гепатен». Определены нормы качества для сухого экстракта и таблеток «Гепатен» с целью включения в НД. Результаты исследований представлены в таблицах 8-13.

Таблица 8

Метрологическая характеристика полученных результатов количественного определения суммы флавоноидов

Результаты определения сухого экстракта									
X_i	0,1911	0,1895	0,1930	0,1875	0,1920				
Метрологическая характеристика									
n	f	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	ОСО
5	4	95	2,78	0,191	$4,7 \cdot 10^{-6}$	$2,17 \cdot 10^{-3}$	$2,7 \cdot 10^{-3}$	1,41	1,14
Результаты содержания суммы флавоноидов таблеток «Гепатен»									
X_i	0,1856	0,1890	0,1883	0,1862	0,1841				
Метрологическая характеристика									
n	f	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	ОСО
5	4	95	2,78	0,187	$4,04 \cdot 10^{-6}$	$2,01 \cdot 10^{-3}$	$2,5 \cdot 10^{-3}$	1,34	1,08

Таблица 9

**Метрологическая характеристика полученных результатов
количественного определения ГК**

Результаты определения сухого экстракта									
Xi	21 137,438	20 868,303	20 412,844	20 889,006	20 392,142				
Метрологическая характеристика									
n	f	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	ОСО
5	4	95	2,78	20 739,95	1,06*10 ⁵	3,26*10 ²	4,05*10 ²	1,95	1,57
Результаты определения									
Xi	6 956,101	7 052,714	7 011,308	6 907,795	6 907,795				
Метрологическая характеристика таблеток «Гепатен»									
n	f	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	ОСО
5	4	95	2,78	6 967,14	4,11*10 ³	6,41*10 ¹	7,96*10 ¹	1,14	0,92

Таблица 10

**Результаты валидации методики определения суммы флавоноидов
в сухом экстракте и таблетках «Гепатен»**

Критерий	Норма	Сухой экстракт	Таблетки «Гепатен»
Специфичность	Спектр испытуемого раствора должен быть идентичен спектру стандартного образца и иметь аналогичный максимум поглощения.	Спектр испытуемого раствора идентичен спектру стандартного образца и имеет аналогичный максимум поглощения при 422 нм.	Спектр испытуемого раствора идентичен спектру стандартного образца и имеет аналогичный максимум поглощения при 422 нм
Линейность	Коэффициент корреляции $ r \geq 0,99$	$y = 0,00181x + 0,01118$ $R^2 = 0,99663$	$y = 0,0019x + 0,0013$ $R^2 = 0,9998$
Диапазон	$\pm 20\%$ от заявленного значения содержания	От 0,0480% до 2,24%	От 0,404% до 6,464%
Прецизионность, ОСО	Не более 3%	$\pm 0,997\%$	$\pm 0,865\%$
Правильность, ОСО	Не более 3%	$\pm 1,084\%$	$\pm 0,939\%$

**Результаты валидации методики определения ГК в сухом экстракте
и таблеток «Гепатен»**

Критерий	Норма	Результаты (сухой экстракт)	Результаты (таблетки «Гепатен»)
Специфичность	Время удерживания пика ГК раствора испытуемого образца должно соответствовать времени удерживания пика ГК раствора стандартного образца	Время удерживания пика ГК раствора испытуемого образца <u>соответствует</u> времени удерживания пика ГК раствора стандартного образца	Время удерживания пика ГК раствора испытуемого образца <u>соответствует</u> времени удерживания пика ГК раствора стандартного образца
Линейность	Коэффициент корреляции $ r \geq 0,99$	$y = 238,95x + 2407,8$ $R^2 = 0,996$	$y = 67,499x + 72,697$ $R^2 = 0,9977$
Диапазон	$\pm 20\%$ от заявленного значения содержания	От 0,57% до 8,91%	От 0,1858 - 3,0250
Прецизионность, ОСО	Не более 3%	$\pm 1,711\%$	$\pm 1,788\%$
Правильность, ОСО	Не более 3%	$\pm 0,847\%$	$\pm 1,008\%$

Спецификация сухого экстракта «Гепатен»

№	Наименование показателей	Требования	Методы контроля
1	Описание	Аморфный порошок, кремово-коричневого цвета, сладкого вкуса	Визуально
2	Подлинность	УФ-спектр испытуемого раствора должен соответствовать УФ-спектру рабочего стандартного образца.	СФ
		Время удерживания пика ГК на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков ГК на хроматограмме раствора рабочих стандартных образцов.	ВЭЖХ
3	Тяжелые металлы	Не более 0,001%	ГФ XI изд, вып.1, с.165
4	Потеря в массе при высушивании	3,1% - 5,2%	ГФ XI изд, вып.1, с.176
5	Микробиологическая чистота	В 1 гр допускается наличие не более 10^4 общего числа аэробных бактерий, не более $2 \cdot 10^2$ общего числа грибов, не более 10^2 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий. Отсутствие <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> , в 1 гр отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 мл препарата.	Соотв ГФ XI изд. 2 вып. с.193
6	Количественное определение	Содержание флавоноидов должно быть не менее 0,45%.	СФ
		Содержание ГК должно быть не менее 3,15%.	ВЭЖХ

Спецификация на таблетки «Гепатен»

№	Наименование показателей	Требования	Методы контроля
1	Описание	Круглые двояковыпуклые таблетки с ровной белой или серовато-белой поверхностью	Визуально
2	Подлинность	УФ-спектр испытуемого раствора должен соответствовать УФ-спектру рабочего стандартного образца.	СФ
		Время удерживания пика ГК на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков ГК на хроматограмме раствора рабочих стандартных образцов.	ВЭЖХ
3	Средняя масса таблеток	Средняя масса таблеток должна быть 360 мг. Отклонение от средней массы отдельных таблеток должно быть в пределах $\pm 3\%$.	Гравиметрически
4	Распадаемость	Не более 20 мин.	Тест на распадеемость
5	Микробиологическая чистота	В 1,0 г препарата допускается наличие общего числа аэробных бактерий не более 1000, общего числа грибов не более 100, при отсутствии <i>Escherichia coli</i> .	ГФ XI изд. Вып. 2, с.193
6	Количественное определение	Содержание флавоноидов должно быть не менее 0,15%.	СФ
		Содержание ГК должно быть не менее 1,05%.	ВЭЖХ

Определён срок годности сухого экстракта и таблеток сроком на 2 года.

Изучение стабильности и установление сроков годности сухого экстракта и таблеток «Гепатен» проводили по способу долгосрочного хранения в естественных условиях. Для этого таблетки хранили в сухом, защищенном от света месте в склянках оранжевого стекла с притертыми пробками при комнатной температуре. Контроль качества проводили по основным показателям, через промежутки времени, каждые 6 месяцев хранения. Проведенные исследования показали, что стабильность таблеток в условиях долгосрочного хранения сохраняется не менее 2-х лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основе теоретических и практических исследований был изучен фармацевтический рынок Узбекистана, проанализирован ассортимент гепатопротекторных средств, выявлена востребованность лекарственных средств растительного происхождения и объекты для создания современных лекарственных средств на их основе.
2. Впервые на основе растений зверобоя продырявленного, кукурузы и солодки предложены жидкие и сухие экстракты гепатопротекторного действия, также биологически активные добавки в виде таблеток.
3. На основании результатов проведенных испытаний разработаны СФ и ВЭЖХ методики количественного определения биологически активных веществ в изученных экстрактах и таблетках, а также проведена валидация разработанных методик.
4. Предложены методы стандартизации жидкого экстракта «Гепифит» и сухого экстракта «Гепатен» на основании установленных требований и определены качественные нормы биологически активных добавок в форме таблеток.
5. Для биологически активных добавок «Гепифит» и «Гепатен» утверждены Технологические условия (ТС 25368758-001:2017, ТС 25368758-001:2018) и Технологические инструкции (ТИ 25368758-001:2017, ТИ 25368758-001:2018), также получены разрешения для производства

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCE 27.06.2017. FAR.32.01 AT THE TASHKENT
PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

MUKHITDINOVA KAMILA SHAYAHMETOVNA

**DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF A
HEPATOPROTECTIVE AGENT BASED ON A PLANT
COMPOSITION**

15.00.02 - pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD) IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES
ABSTRACT OF DOCTORAL (PhD) DISSERTATION**

Tashkent – 2021

The dissertation topic of the doctor of philosophy (PhD) in pharmaceutical Sciences is registered in the Higher attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B. 2019.4.PhD/Far57.

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.ziyo.net/uz.

Scientific director:	Ubaydullaev Qudratilla Assatullaevich candidate of Chemical Sciences, professor
Official opponents:	Urmanova Flyura Faridovna doctor of Pharmaceutical Sciences, professor
	Nishonboev Sobir Zaripboevich candidate of chemical Sciences, senior researcher
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 "___" _____ 2021 at _____ 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 № ____). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

Abstract of dissertation sent out on "___" _____ 2021.
(mailing report № ____ on _____ 2021)

K.S. Rizaev

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

Yo.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 philosophy (PhD))

The aim of the research is to provide theoretical and experimental substantiation of the development and standardization of extracts and food supplements of hepatoprotective action, based on local medicinal herbs.

The object of the research. Liquid extract «Hepaphyt», dry extract «Hepaten», food supplements as coated tablets «Hepaten».

Scientific novelty of the research is as follows:

methods of quality control of the main biologically active substances in liquid extract «Hepaphyt», dry extract «Hepaten» and coated tablets «Hepaten» were developed: by the sum of flavonoids in terms of quercetin and quantitative analysis of glycyrrhizic acid;

methods of high-performance liquid chromatography and spectrophotometry have been developed for quality control in extracts and food supplements;

the proposed methods of quantitative analysis were validated in accordance with the requirements of ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology;

pharmacological tests of the liquid extract «Gepaphyt» and coated tablets «Hepaten» were carried out to determine the hepatoprotective activity.

Implementation of research results. On the basis of scientific results obtained during the development and standardization of hepatoprotective agent based on medicinal herbs:

prepared a draft temporary pharmacopeial article (TPA) dry extract «Hepaten» and submitted for registration in the unitary enterprise "State center of examination 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 (letter to the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8N-3/280 from 15 October 2018; letter unitary enterprise "State center of examination and standardization of medicines, medical devices and medical equipment" No. 29/01-408 of October 15, 2020). As a result, the approval of this monograph will provide the ability to produce dry extract for the treatment of liver diseases;

The Technical Specifications (TS 25368758-001:2017) for the food supplement «Gepaphyt» as liquid extract have been approved, the Technological Instructions (TI 25368758-001:2017) for production have been approved by the State Center for Sanitary and Epidemiological Control of the Republic of Uzbekistan. As a result, the production of a biologically active additive was mastered at Pharm Quality Systems LLC”;

The Technical Specifications (TS 25368758-001:2018) for the food supplement «Hepaten» as coated tablets have been approved, the Technological Instructions (TI 25368758-001:2018) for production have been approved by the State Center for Sanitary and Epidemiological Control of the Republic of

Uzbekistan. As a result, the production of a biologically active supplement of hepatoprotective action was mastered.

Structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, a literature review, five chapters, a conclusion, a list of references, and appendices. The volume of the dissertation is 126 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. К.Ш. Мухитдинова, С.А. Мухитдинов, К.А.Убайдуллаев. Изучение острой токсичности и гепатопротекторной активности БАД к пище «Гепифит»// Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2018.- № 4.- С.90-94. (4)
2. К.Ш. Мухитдинова, С.А. Мухитдинов, К.А. Убайдуллаев, А.С.Резванов. Получение жидкого и сухого экстракта из лекарственного растительного сырья гепатопротекторного действия //Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2019. - № 2.- С.92-96. (15.00.00., №2).
3. К.Ш. Мухитдинова, С.А. Мухитдинов, К.А. Убайдуллаев, А.С. Резванов. Технология получения таблеток, покрытых оболочкой на основе лекарственного растительного сырья гепатопротекторного действия. //Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2019. - № 2. - С.43-46. (15.00.00., №4).
4. К.Ш. Мухитдинова, С.А. Мухитдинов, К.А. Убайдуллаев. Определение остаточного содержания пестицидов, радионуклеидов, тяжелых металлов в жидком экстракте и таблетках “Сбор-3» гепатопротекторного и желчегонного действия. //Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2019. - №2. - С.125-129. (15.00.00., №6).
5. К.Ш. Мухитдинова, С.А. Мухитдинов, К.А. Убайдуллаев. Исследования эффективности и токсичности БАД «Гепатен» //Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2020. - №2. - С.104-109. (15.00.00., №6).
6. К.Ш. Мухитдинова, С.А. Мухитдинов, К.А. Убайдуллаев. Microbiological quality of hepatoprotective herbal medicines. //Internationals Journal of Psychosocial Rehabilitation.- 2020.- Vol.24, Issue 04.- P.2247-2253. (Scopus IF 0,19)
7. К.Ш.Мухитдинова, С.А.Мухитдинов, К.А.Убайдуллаев. Разработка и валидация методики анализа количественного определения флавоноидов в жидком экстракте «Гепифит» // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2020. - № 2-3. - С.36-39. (15.00.00., №4).

II бўлим (II часть; II part)

1. Мухитдинова К.Ш., Мухитдинов С.А., Болтаев Ф., Абдуллабекова В.Н. Место отечественных производителей на рынке растительных лекарственных средств. // «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации»: материалы научно-практической конференции. – Ташкент, 2013. – С.304-306
2. Мухитдинов С.А., Мухитдинова К.Ш., Абдуллабекова В.Н. Классификация и контент анализ лекарственных средств на растительной

основе фармацевтического рынка РУз. //Вестник Фармации. – Республика Беларусь, 2014. - № 4. - С.17-23.

3. Мухитдинова К.Ш., Мухитдинов С.А., Абдуллабекова В.Н. Природные ресурсы источник развития фармацевтики. //Лекарства – человеку. «Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств»: материалы II Междунар. науч.-практ. Конф. – Харьков, 2018. – Т.1. – С.207-208.

4. Мухитдинова К.Ш., Мухитдинов С.А., Убайдуллаев К.А. Микробиологическая чистота гепатопротекторного фитопрепарата. //Вестник Южно-Казахстанский медицинской академии: материалы VI международной научной конференции молодых ученых и студентов. – Шымкент, 2018. Т.7.- С.140

5. Мухитдинова К.Ш. Изучение острой токсичности БАД к пище «Гепифит». //Лекарства – человеку. «Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств»: материалы III Междунар. науч.-практ. Конф. – Харьков, 2019. – Т.2. – С.188

6. Мухитдинова К.Ш., Мухитдинов С.А., Убайдуллаев К.А., Улмасова Л.А. Определение остаточного содержания пестицидов, радионуклеидов в таблетках «Гепатен» гепатопротекторного действия. //Фармацевтика сохасининг бугунги холати: муаммолар ва истикболлар. – Ташкент, 2019. -С.207-208.

7. К.Ш. Мухитдинова, С.А. Мухитдинов. Определение тяжелых металлов в баде «Гепифит». //Актуальные проблемы химии природных соединений. Программа и тезисы научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю.Юнусова. – Ташкент, 2019. – С.41.

8. Мухитдинова К.Ш. Токсикологическое исследование биологической добавки «Гепатен». //Лекарства – человеку. «Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств»: материалы IV Междунар. науч.-практ. Конф. – Харьков, 2020. – Т.2. – С.391-392

9. Мухитдинова К.Ш., Мухитдинов С.А., Убайдуллаев К.А. Определение некоторых показателей качества сухого экстракта гепатопротекторного действия. // «ABU ALI IBN SINO INNOVATIONS IN THE MODERN PHARMACEUTICALS»: Сборник III Международной научно-практической конференции. -Ташкент, 2020. – С.103-104

10. Мухитдинова К.Ш., Мухитдинов С.А., Убайдуллаев К.А. Определение спирта в жидком экстракте «Гепифит» методом ГЖХ. //Абу Али ибн Сино: Инсон саломатлиги ва экология. Халқаро илмий-амалий видео коференцияси. -Урганч, 2020. С.284.

11. Мухитдинова К.Ш., Мухитдинов С.А., Убайдуллаев К.А. Изучение стабильности и сроков годности жидкого экстракта «Гепифит»//Международная научно-практическая конференция «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы».- Ташкент, 2020.С.228-229

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. Адади 100. Буюртма № 30/21.

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