

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МИРЗАЕВА МАДИНА МАДЖИТОВНА

НОРФЛУОРОКУРАРИН АСОСИДА ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИНИ
ОЛИШ 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 philosophy dissertation (PhD)

Мирзаева Мадина Маджитовна
Норфлуорокурарин асосида дори препаратларини олиш ва стандартлаш.....3

Мирзаева Мадина Маджитовна
Получение и стандартизация препаратов на основе норфлуорокурарина.....21

Mirzaeva Madina Madjitovna
Obtainment and standardization of preparations based on norflurocurarine.....39

Эълон қилнган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works.....42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МИРЗАЕВА МАДИНА МАДЖИТОВНА

НОРФЛУОРОКУРАРИН АСОСИДА ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИНИ
ОЛИШ ВА СТАНДАРТЛАШ

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2018.4.PhD/Far-42 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институти ва Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб sahifаси (www.info.rhamti.uz) ва «ZiyoNET» Аxbорот таълим порталида (www.ziyo.net.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Убайдуллаев Кулратилла Асатиллаевич
кимё фанлари номзоди, профессор

Расмий ошонентлар:

Тилласва Гульнора Урибасва
техника фанлари доктори, профессор
Абдулладжанова Нодира Гуломжановна
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Ўз Р С С В ҳузуридаги «Дорн 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 «6» 10 соат 15⁰⁰ 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: rhamti@rhamti.uz.)

Диссертацияси билан Тошкент фармацевтика институти Аxbорот-ресурс марказида танишиш мумкин (23 рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Диссертация автореферати 2021 йил «21» 09 кунни тарқатилди.
(2021 йил «21» 09 даги 23 рақамли реестр баённомаси).



К.С.Ризасв
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси, т.ф.д.

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

Урмиф
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 зарурлиги. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, инсулт ва бош мия шикастланиши касалликларидан фақатгина 10% беморлар тўлиқ даволаниб, иш фаолиятига қайтганлиги сабабли, ушбу паталогиялар глобал муаммолардан ҳисобланади. Шунинг учун бу касалликларни олдини олиш ва даволашда халқ табobatiда кенг қўлланиладиган доривор ўсимликларнинг кимёвий таркибини аниқлаш, биологик фаоллигини исботлаш, улардан индивидуал ҳолда биологик фаол моддаларни ажратиб олиб, самарадор ноотроп дори препаратларни яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида ноотроп таъсирга эга бўлган биологик фаол моддаларни ўсимликлардан ажратиб олиш, улар асосида дори воситаларни ишлаб чиқиш, стандартлаш ишларини амалга оширишга қаратилган тадқиқотларга амалга оширишга қаратилган тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борала, доривор ўсимликлар таркибидаги табиий бирикмалардан бўлган алкалоидлар асосида қон тўхтатувчи, гипотензив, қон босимини меъёрлаштирувчи фаол бирикмаларни аниқлаш, уларни ажратиб олиш технологиясини ишлаб чиқиш, замонавий таҳлил усуллардан фойдаланиб сифатини баҳолаш ишларини амалга ошириш, меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамызда сўнги йилларда олиб борилётган ислохотлар натижасида фармацевтика соҳасини илғор жаҳон стандартлари асосида жадал ривожлантириш, маҳаллий доривор ўсимликлар асосида самарали препаратлар ишлаб чиқариш, тиббиёт амалиётига жорий қилиш бўйича илмий изланишлар олиб борилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясида «... фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш-профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни бажаришда биологик фаол бирикмаларни ажратиш, уларнинг физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш ҳамда улар асосида дори воситаларни ишлаб чиқиш соҳасидаги ишларни янада такомиллаштириш, маҳаллий хомашё маҳсулотларидан янги самарали дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229 «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора –тадбирлари тўғрисида» ги, 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги, 2018 йил 14 февралдаги ПФ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги

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

фармонлари, 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968-сон «Ўзбекистон Республикасида халқ таъбири соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Vinca erecta Rgl et Schmalh* ўсимлигининг алкалоидлари кимёвий тузилиши, фармакологик ва биологик хоссаларини аниқлаш ва улар асосида янги самарали доривор воситаларни яратиш бўйича республикамиз олимлари, жумладан, П.Х.Юлдашев, Х.Убаев, М.А.Курченкова, Н.Абдурахимова, Ш.З.Касимов, В.М.Маликов, М.Б. Султанов, Х.Н.Арипов, А.Г.Курмуков, Д.А.Рахимовлар илмий изланишлар олиб борган. Шу билан бирга, акад. С.Ю.Юнусов ва уларнинг шогирдлари П.Х. Юлдашев, В.М. Маликов, Д.А. Рахимов томонидан бўригул ўсимлигининг кимёвий таркиби, Х.Н. Арипов, А.Г. Курмуков, М.Б. Султанов томонидан технологияси ва фармакологияси мукаммал ўрганилган. Улардан винканин (норфлуорокурарин), метвин (норфлуорокурарин хлорид), барвинкан гидрхлорид, винкаметрин дори воситалари сифатида тиббиётда қўллаш учун тавсия этилган.

Дунё миқёсида бўригул ўсимлиги таркибидаги алкалоидларнинг цитотоксик, саратонга қарши каби фаолликларини аниқлаш соҳасида М.Мoudi, R. Go, C. Yong Seok Yien, M. Nazte, V. Kuete, R. Rathore, Alan B. Weitberg, H.Lipp, A.Stanley, G.H.J. Stevens, L. Robles, T.J. Postma, J.J. Heimans, T. Alexa-Stratulat, I.D. Alexa, X. Zhou, R. Rahmani илмий тадқиқотлар олиб борган. Мазкур йўналишда МДХ давлатларида олимлари О.В. Молчан, С.Н. Ромашко, Т.М. Власова, В.П. Курченко, В.М. Юринлар томонидан самарали фаолият олиб борилмоқда.

Бироқ ушбу соҳада кўплаб изланишлар олиб борилганлигига қарамадан, тик ўсувчи бўригул ўсимлигидан алкалоидларни экстракция усули ёрдамида ажратиш олиш ва улар асосида дори воситалари яратиш бўйича илмий изланишлар бугунги кунгача олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларни ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига ҳамда Ўсимлик моддалари кимёси институтининг ППИ-11 №ПЗ-20170929764 «Индол алкалоидлари асосида дори препаратларини олиш технологиясини ишлаб чиқиш» (2018-2020 йй) мавзусидаги амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. *V. erecta* ўсимлигидан винканин алкалоидини

ажратиш, унинг асосида олинган флуорокурарин бромид субстанциясини стандартлаш ва инъекцион дори препаратини сифатини назорат қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари.

тик ўсувчи бўригул ўсимлиги илдиз ва илдизпоясидан ажратиб олинган алкалоидларни ўрганиш, уларнинг физик-кимёвий тузилиши, хом ашёни сифат кўрсаткичларини аниқлаш ва стандартлаш, ундан винканин алкалоидини ажратиб олиш;

винканин алкалоиди асосида флуорокурарин бромидни синтез қилиш, кимёвий тузилиши, сифат ва микдорий кўрсаткичларини аниқлаш;

флуорокурарин бромиднинг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

флуорокурарин бромид субстанцияси учун клиник олди тадқиқотларини ўтказиш;

флуорокурарин бромид асосида олинган «Флюбром» инъекцион эритмасини стандартлаш ва сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш;

флуорокурарин бромид ва «Флюбром» инъекцион эритмасини барқарорлигини ўрганиш ва яроқлилик муддатини аниқлаш;

доривор ўсимлик хомашёси, флуорокурарин бромид субстанцияси ва инъекцион эритма учун вақтинчалик фармакопея мақолаларининг лойиҳаларини ишлаб чиқиш ва ўсимлик хомашёси, субстанция ВФМ лойиҳаларини ЎзР ССВ хузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га рўйхатга олиш учун тақдим этиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида тик ўсувчи бўригул ўсимлиги илдизи ва илдизпояси, ўсимликдан ажратиб олинган винканин алкалоиди, унинг асосида олинган флуорокурарин бромид субстанцияси ва 0,5% ли «Флюбром» инъекцион эритмаси олинган.

Тадқиқотнинг предмети *V. egesia* дан ажратиб олинган винканин алкалоидининг тузилиши ва стереокимёсини аниқлаш, унинг асосида олинган флуорокурарин бромид субстанциясининг физик-кимёвий, ҳамда биологик хоссаларини ўрганиш, ўсимлик хом ашёси таркибдаги алкалоидлар йиғиндисини стандартлаш, шунингдек, флуорокурарин бромиднинг сифатини назорат қилиш ҳамда «Флюбром» инъекцион эритмасини стандартлаш усулларидан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар жараёнида экстракция, юпка қатламли ва юқори самарали суюқлик хроматографиялари (ЮКХ ва ЮССХ), инфрақизил (ИК), ультрабинафша (УБ), протон магнит резонанс (ПМР) ва ¹³C ядро магнит резонанс (ЯМР) спектроскопия, суюқлик хроматографияси/масс спектрометрия (LC-MS/MS), спектрофотометрия (СФ), рентген тузилиш таҳлили (РТТ), шунингдек, алкалоидлар кимёси ва фармацевтик таҳлилнинг анъанавий ва замонавий усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат.

тик ўсувчи бўригул ўсимлиги хомашёсининг сифат ва миқдор таҳлил усуллари ишлаб чиқилган;

тик ўсувчи бўригул ўсимлиги илдиз ва илдизпоясидан винканин алкалоиди ажратиб олинган, унинг физик-кимёвий кўрсаткичлари аниқланган;

илк бор винканин алкалоиди асосида флуорокурарин бромид субстанциясини олишнинг оптимал усули ишлаб чиқилган;

флуорокурарин бромид субстанциясини ЮҚХ, ЮСССХ, ИҚ, УБ, ЯМР, LC-MS/MS, РТТ усуллари орқали валидациялаш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

флуорокурарин бромид субстанциясининг клиниколди фармакологик тадқиқотлари натижасида ноотроп таъсири ва безарарлиги аниқланган;

«Флобром» инъекцион эритма чет элда ишлаб чиқариладиган аналоглари (винпоцетин)дан фаоллиги жиҳатидан устуңлиги аниқланган;

ўсимлик хом ашёси- V. egesta илдиз ва илдизпояси, субстанция-флуорокурарин бромид ва инъекцион эритма «Флобром» нинг меъёрий ҳужжатлари лойиҳалари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончилиги замонавий математик ва статистик таҳлил усуллари асосида тасдиқланган, валидацияланган ҳамда ЮҚХ, ЮСССХ, ИҚ, УБ, ЯМР, LC-MS/MS, РТТ усуллари каби замонавий тадқиқот ускуналари ёрдамида олинган натижалари билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий ўсимликлар хомашёси сон кўрсаткичлари ва анатомик-диагностик белгиларини аниқлаш ҳамда ноотроп таъсирга эга бўлган инъекцион эритма олиш бўйича мавжуд илмий ёндошувларни такомиллаштириш, шунингдек, миқдорий таҳлил учун юқори сезгирлик ва аниқликка эга бўлган спектрофотометрик, юқори самарали суюқлик хроматографияси, суюқлик хроматографияси, масс спектрометрия усулларининг ишлаб чиқилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тик ўсувчи бўригул ўсимлигидан ажратиб олинган винканин алкалоиди, унинг ҳосиласи бўлган флуорокурарин бромид ва унинг дори препарати –ноотроп таъсирга эга бўлган «Флобром» инъекцион эритмаси сифатини назорат қилиш усуллари ишлаб чиқилди ва улар субстанция ҳамда дори шаклини тиббиёт амалиётига татбиқ этиш учун хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Норфлуорокурарин асосида дори препаратларини олиш ва стандартлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

тик ўсувчи бўригул ўсимлиги хомашёси учун вақтинчалик фармакопей мақоласи ЎзР ССВ ҳузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилган («Дори воситалари, тиббий буюмлар

ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКнинг 2020 йил 15 октябрдаги №29/01-407 сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу меъёрий ҳужжатларни тасдиқлашни ноотроп маҳаллий табиий воситалар ассортиментини кенгайтириш имконини беради;

флуорокурарин бромид субстанцииаси учун вақтинчалик фармакопея мақоласи ЎзР ССВ хузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилган («Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКнинг 2020 йил 15 октябрдаги №29/01-407 сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу меъёрий ҳужжатларни тасдиқлашни ноотроп таъсирга эга 0,5% ли 1 мл «Флобром» инъекцион эритмасини олиш имконини беради;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида флуорокурарин бромид субстанцииасининг специфик фармакологик фаоллиги текширилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли ноотроп таъсирли безарар доривор субстанцииасини ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 5 та республика илмий- амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 та мақола республика ва 3 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, 5 та боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 113 бетни ташкил этган.

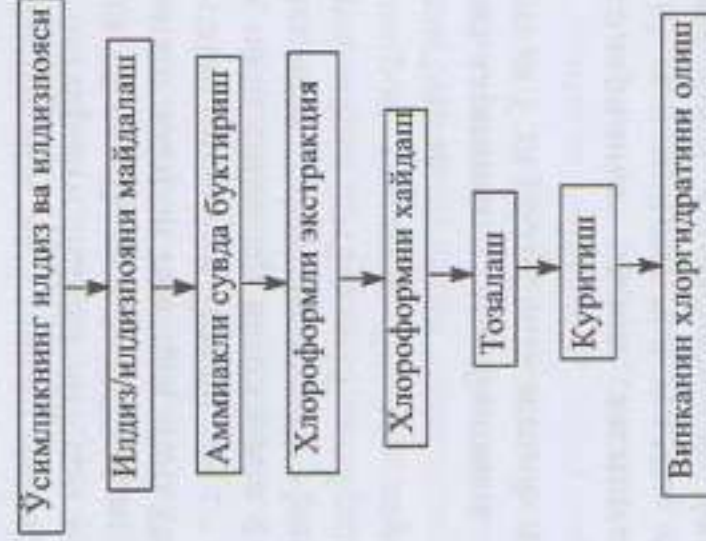
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожлаништиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «V. erecta» ўсимлиги ҳақида маълумот ва унинг биологик фаол моддалари» деб номланган биринчи боби адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб, унда *Vinca erecta* ўсимлиги тавсифи, ундан ажратиб олинган алкалоидлар тузилиши, алкалоидлар асосида олинган

доривор препаратлар ва уларнинг фармакологик хусусиятлари, доривор препаратларнинг стандартлаштириш усуллари келтирилган.

Иккинчи боб «Тадқиқот материаллари ва усуллари» деб номланиб, бунда ўсимлик хом ашёсидан алкалоидларни экстракция усулида ажратиб олиш, шу жараённинг динамикаси ва оптимизацияси келтирилган. Шунингдек, экстрактни тозалаш каби маълумотларни қамраб олган. Тадқиқот ишларини амалга ошириш натижасида ўсимликдан винканин хлоргидратини экстракция усули ёрдамида ажратиб олиш чизмаси келтирилган (1-расм).



1-расм. Винканин хлоргидратини ажратиб олиш чизмаси

Винканин экстракцияси жараёнини оптималлаштириш. *V. egesta* ўсимлигининг ер остки қисмидан винканинни юқори унум билан ажратиб олиш талабларини аниқлаш мақсадида Бокс-Уилсон усулида оптималлаштириш амалга оширилди. Тажрибаларнинг натижаларини статистик таҳлилдан сўнг қуйидаги регрессия тенгламаси ҳосил қилинди:

$$Y = 30,12 + 4,02 X_1 + 7,83 X_2 + 2,19 X_3 + 3,05 X_4 + 0,63 X_5$$

Кохрен критерийси асосида регрессия коэффицентлари бирламчи эканлиги ($G_{\text{коч}} < G_{\text{кр}} : 0,2855 < 0,6798$) аниқланди ва Фишер критерийси бўйича модел адекватлиги ($F_{\text{коч}} < F_{\text{таб}} 1,49 < 4,5$) исботланди.

Омиллар ўзининг таъсир кучи бўйича қуйидагича ўринни эгаллади: спирт концентрацияси > жараён вақти > экстракция харорати > хом ашёнинг майдаланганлик даражаси. Биринчи фазалар таъсирида винканиннинг унуми 51,2% ташкил этди.

V. egesta ўсимлиги илдиэ ва илдиэояси алкалоидларини экстракция қилиш динамикаси. *V. egesta* илдиэини экстракция қилишда алкалоидларни хом ашёдан ажратиб олишнинг оқилона шариоти қайта ишлаб чиқилиб, динамика усулидан фойдаланилди. Алкалоидларни экстракция қилишда унинг динамикасини ўрганиш натижасида 5 марта

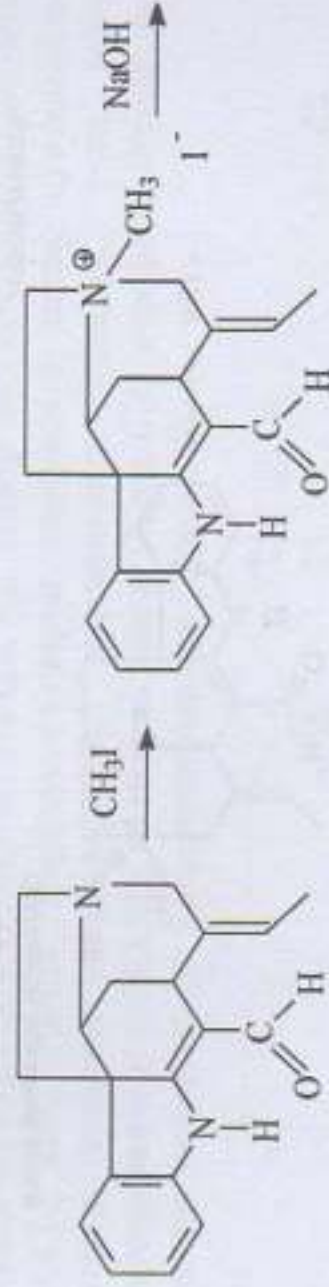
экстракция қилиш етарли эканлиги маълум бўлди. Бунда алкалоидларнинг унуми 96,6% ни ташкил қилди.

Ўсимликнинг сон кўрсаткичлари ва таркибидаги асосий таъсир этувчи модда микдорини аниқлаш бўйича маълумотлар диссертация ишининг «Доривор ўсимлик хом ашёсини стандартлаш» деб номланган учинчи бобида келтирилган. Тик ўсувчи бўригул ўсимлиги Ўзбекистоннинг тоғли ва тоғолди худудларида кенг тарқалган. Бунда тик ўсувчи бўригул ўсимлигининг ташқи белгилари, сон кўрсаткичлари, сифат реакциялари, микроскопия, микдорини аниқлаш, яроклилик муддатини белгилаш каби кўрсаткичлар ўрганилиб, натижалар асосида ўсимлик хом ашёсига ВФМ лойиҳаси тузилган.

Натижалар диссертация ишининг «Флуорокурарин бромид субстанциясини олиниши, кимёвий тузилишини ўрганиш ва стандартлаш» деб номланган тўртинчи бобида ўз аксини топган. Бунда субстанциянинг олишнинг мақбул усули ишлаб чиқилиб, 2 хил усул билан кўрсатилган.

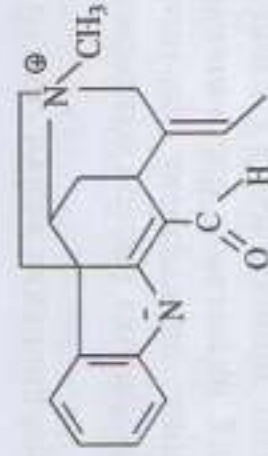
1-усул. Субстанцияни норфлуорокурариндан олиш

Норфлуорокураринга (5 г) метил йодид (1 мл) қўшилганда, 4,85 г унум билан флуорокурарин йодид ҳосил бўлди. Реакцион аралашмага 5% натрий ишқори (1мл) қўшилганда (pH=9.5), 4,8 г унум билан норфлуорокурариннинг тўртламчи аммоний асоси олинди. Норфлуорокурариннинг тўртламчи аммоний асоси (1 г) кайноқ сувда (30 мл) эритилди, сўнг унга концентрланган бромид кислотаси эритмаси (1 мл) кислотали муҳит ҳосил бўлунига қадар қўшилди (pH=6.5). Олинган аралашма бир кун давомида музлатгичда қолдирилди. 4,75 г унум билан флуорокурарин бромид кристаллари ажратиб олинди ва этанол билан қайта кристаллантирилди. Таркиби: $C_{20}H_{23}N_2OBr \cdot H_2O$. Суюқланиш ҳарорати 286-288°C (1-чизма).

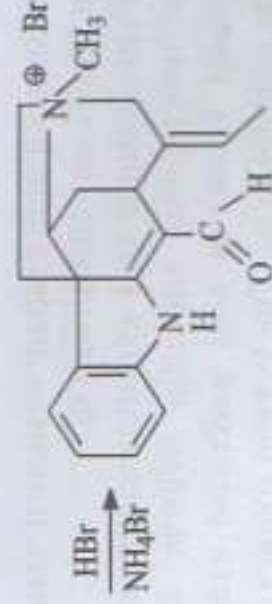


Норфлуорокурарин
(винканин)

Флуорокурарин йодид



Норфлуорокурариннинг
тўртламчи аммоний асоси



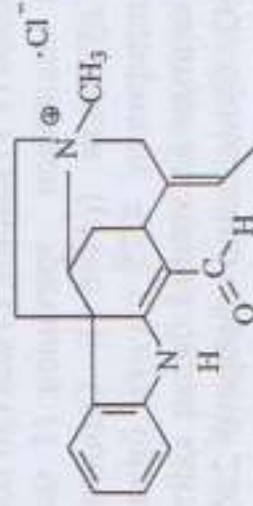
Флуорокурарин бромид

1-чизма. Флуорокурарин бромидни 1-усул бўйича олиниши

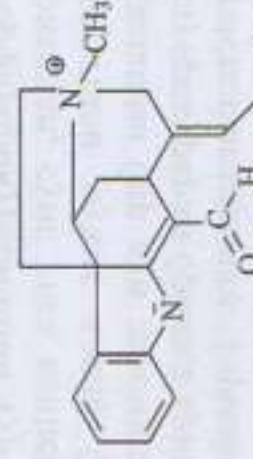
Махсулотнинг чиқиш унуми 95% га тенг бўлиб, субстанцияни олишнинг мақбул усули сифатида тавсия этилди.

2-усул. Субстанцияни норфлуорокурариннинг хлорметилати (метвин) дан олиш

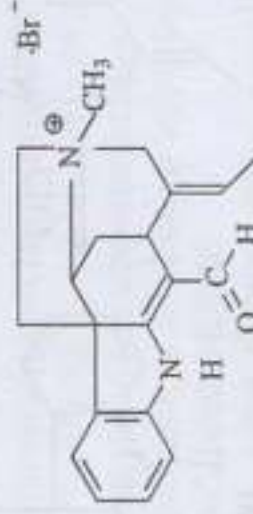
Норфлуорокурарин хлорметилати (2,1 г) га тозаланган сув (10 мл) кўшиб, тиниқ эритма ҳосил бўлгунча қиздирилди. Олинган эритмага 10%-ли натрий ишқори (2 мл) эритмаси кўшилди (pH=9). 1,85 г унум билан ҳосил бўлган норфлуорокурариннинг тўртламчи аммоний асосига кислотали муҳит ҳосил бўлгунча қадар концентрланган бромид кислотаси кўшилди. Натихада ҳосил бўлган флуорокурарин бромид кристаллари ажратиб олинди (1,6 г). Таркиби $C_{20}H_{23}N_2OBr \cdot H_2O$. Суюқланиш ҳарорати $286-288^\circ C$ (2-чизма).



Норфлуорокурарин
хлорметилати



Норфлуорокурариннинг
тўртламчи аммоний асоси



Флуорокурарин бромид

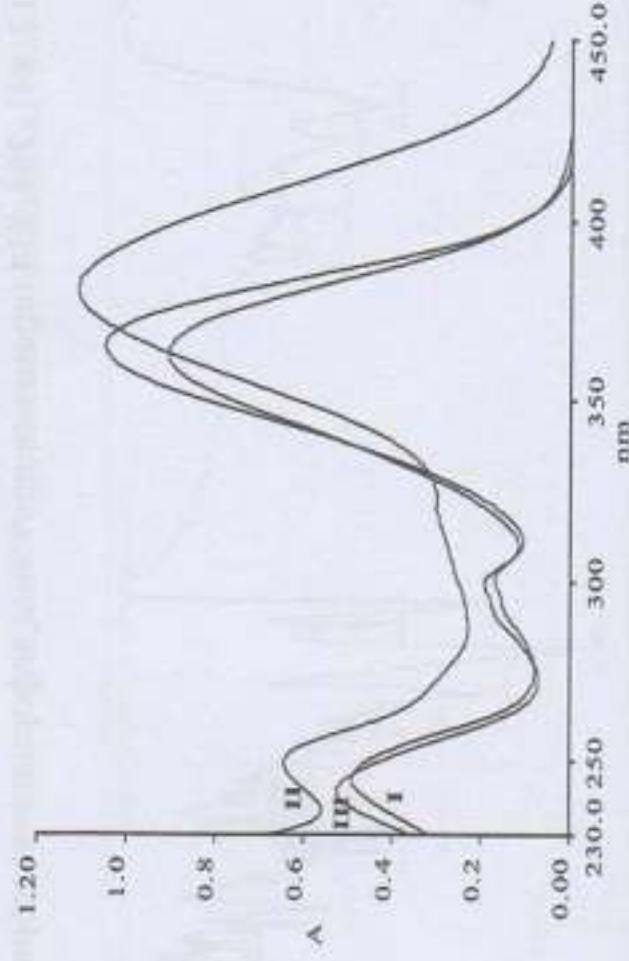
2-чизма. Флуорокурарин бромидни 2-усул бўйича олиниши

Шундай қилиб, флуорокурарин бромиднинг чиқиш унуми 80% ни ташкил этди.

Норфлуорокурариннинг УБ-спектри метанолда олиниб, ишқорий муҳитда, шунингдек, ишқорий эритмани кислотали муҳитга ўтказиш жараёнида қайд этилди.

Дастлаб, норфлуорокурариннинг метанолдаги УБ спектрида интенсив ютилиш чизиклари 365 нм ва 244 нм соҳада намоён бўлди.

Шунингдек, 300 нм соҳада интенсивликнинг камайиши кузатилди (2-расм).



2-расм. Норфлуорокурариннинг УБ-спектри метанолда (I), ишқорий мухитда (II), ишқорий эритманинг кислототага ўтгани ҳолати (III).

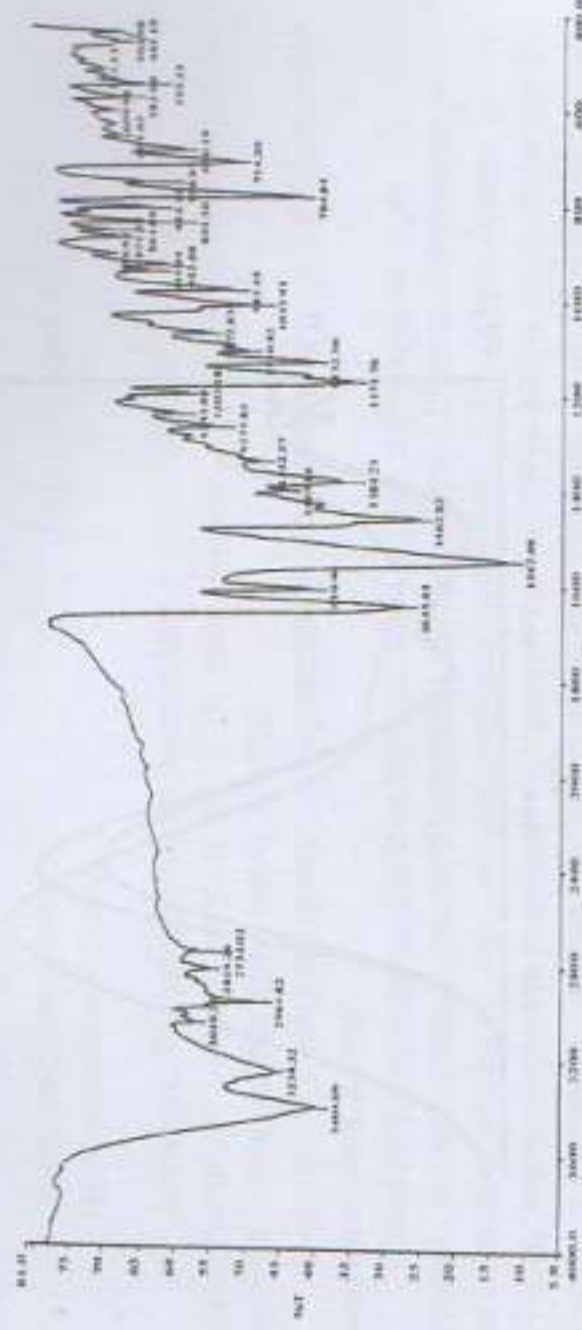
Спиртли эритмага ишқор қўшилганда батохром силжиш натижасида 244 нм ва 365 нм соҳаларда ютилиш чизиги кузатилди. Бунда 300 нм соҳадаги ютилиш чизиги деярли йўқолди. УБ спектрадаги бундай ўзгаришлар ишқорий мухитда кетон ҳолатдан енол таутомер шаклга ўтишни исботлайди. Ишқорий эритмани кислотага ўтказганда таутомерларнинг тесқари ўтиши кузатилиб, УБ спектр деярли дастлабки ҳолатга қайтади.

Норфлуорокурарин нейтрал ва ишқорий мухитдаги ИҚ спектрида ҳам худди шундай ўзгаришлар кузатилди. ИҚ спектр дастлаб тетраклорметанда (CCl_4) қайд этилди. Норфлуорокурарин эритмасига ишқор қўшилгандан кейин ютилиш чизикларининг интенсивлиги камаяди, учта чўкки интенсивлиги 1599, 1595 и 1591 cm^{-1} соҳа (3-расм, I) атрофида бўлади ёки деярли силжимасдан ўзгаришсиз қолади (3-расм, II).



3-расм. Норфлуорокурариннинг ИҚ-спектри CCl_4 да (a), ёйилган спектр соҳасини (b) ишқор қўшишдан олдинги (I) ва кейинги (II) ҳолати

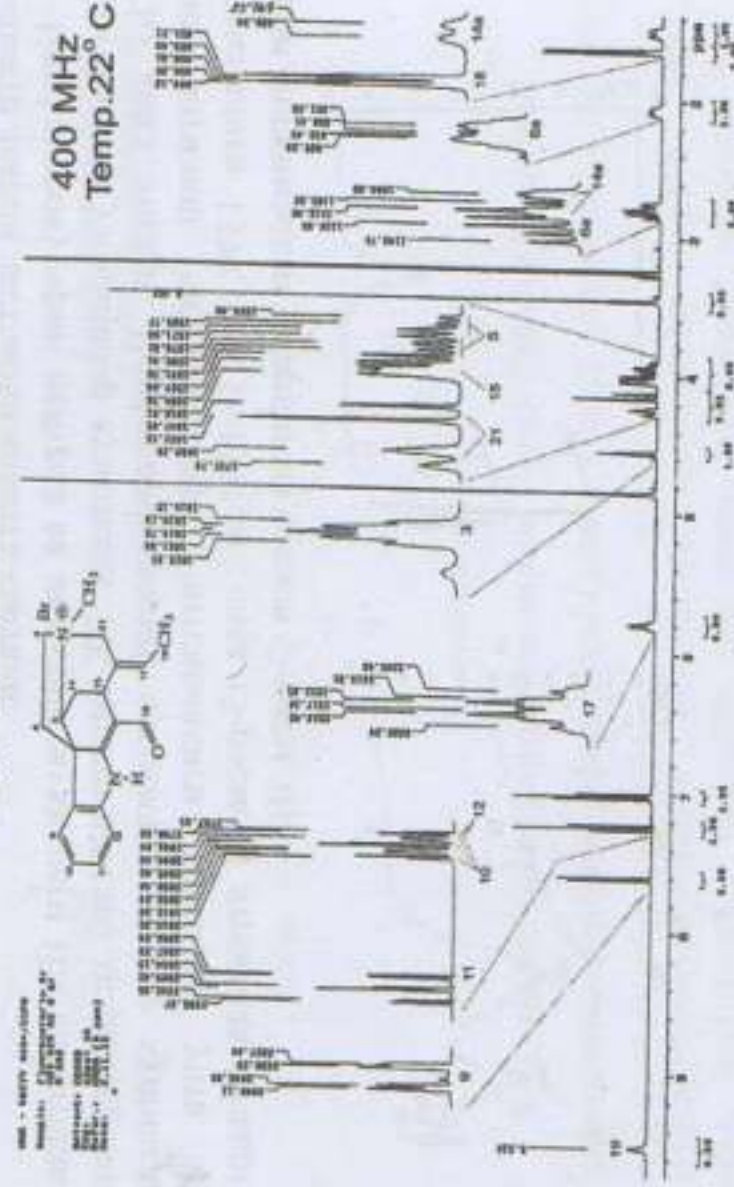
4-расмда флуорокурарин бромиднинг ИҚ спектри келтирилган (КВг, ν , см^{-1}): 3404-3254 (-NH-); 3049-2964 (валент тебраниш $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ гурух); 1645 ($-\text{C}=\text{O}$ альдегид гурух); 1610 (C-C, деформацион тебраниш); 1547 (C=C-); 1462, 1384 (C-H-деформацион тебраниш); 1171, 1132 (валент тебраниш C-O боғ); 1013, 841, 784, 714 (ароматик протонни деформацион тебраниши).



4-расм. Флуорокурарин бромид субстанциясининг ИҚ спектри

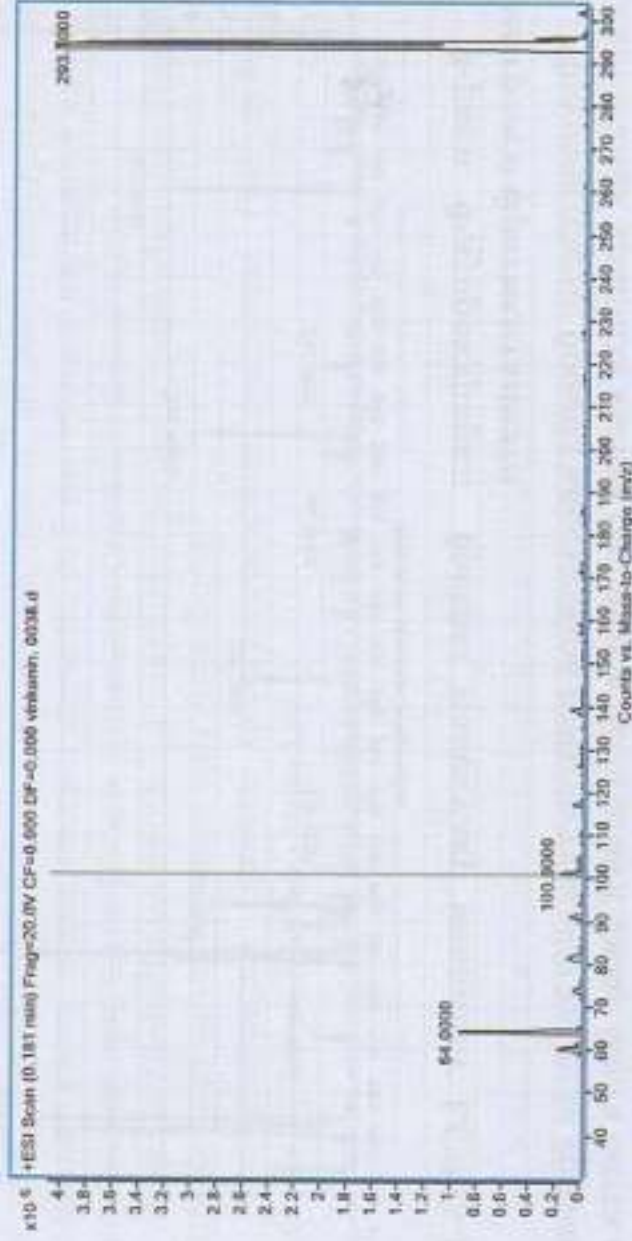
Флуорокурарин бромиднинг ^{13}C -ЯМР спектри 5-расмда келтирилган (400 МГц, CD_3OD , δ , м.у.): 1,25 (д, СН); 1,30 (д, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$); 2,8 (м, $-\text{CH}-$); 3,2 (3Н, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,95 (2Н, м, CH_2); 4,2 (2Н, д, CH_2); 5,8 (1Н, м, $\text{C}=\text{CH}-$); 7,0 (1Н, м, Аг); 7,2 (2Н, м, Аг); 7,6 (1Н, м, Аг); 9,55 (1Н, с, $-\text{CHO}$).

Флуорокурарин бромиднинг ЯМР спектри.

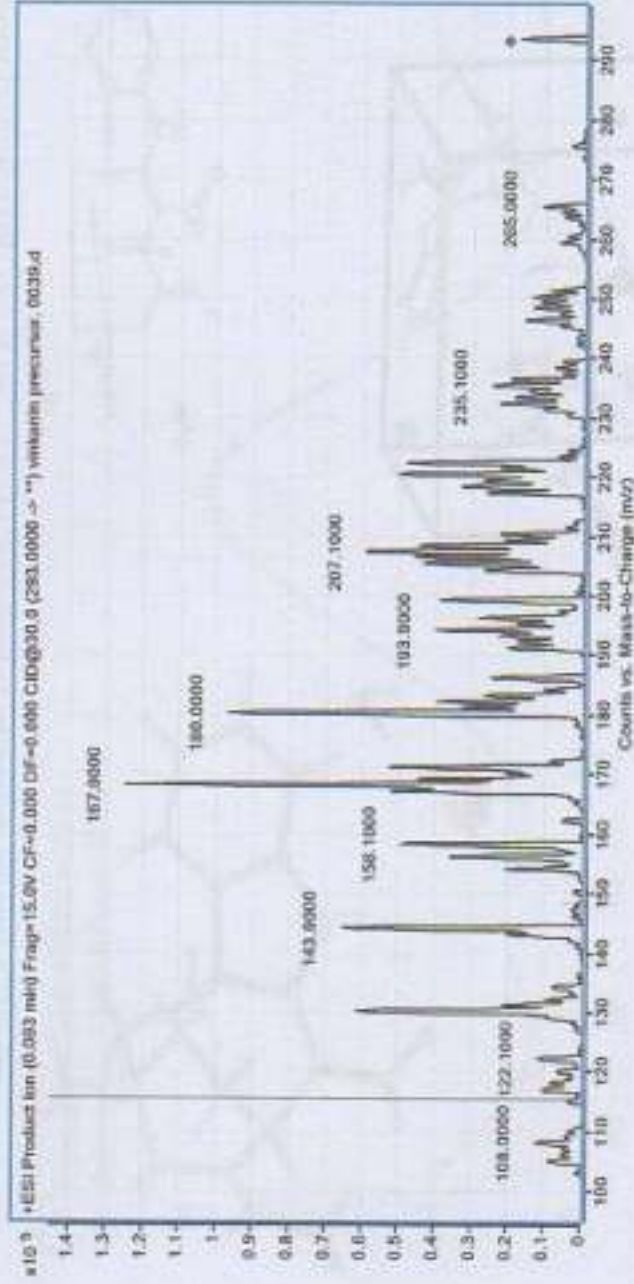


5-расм .Флуорокурарин бромиднинг ^{13}C - ЯМР-спектри

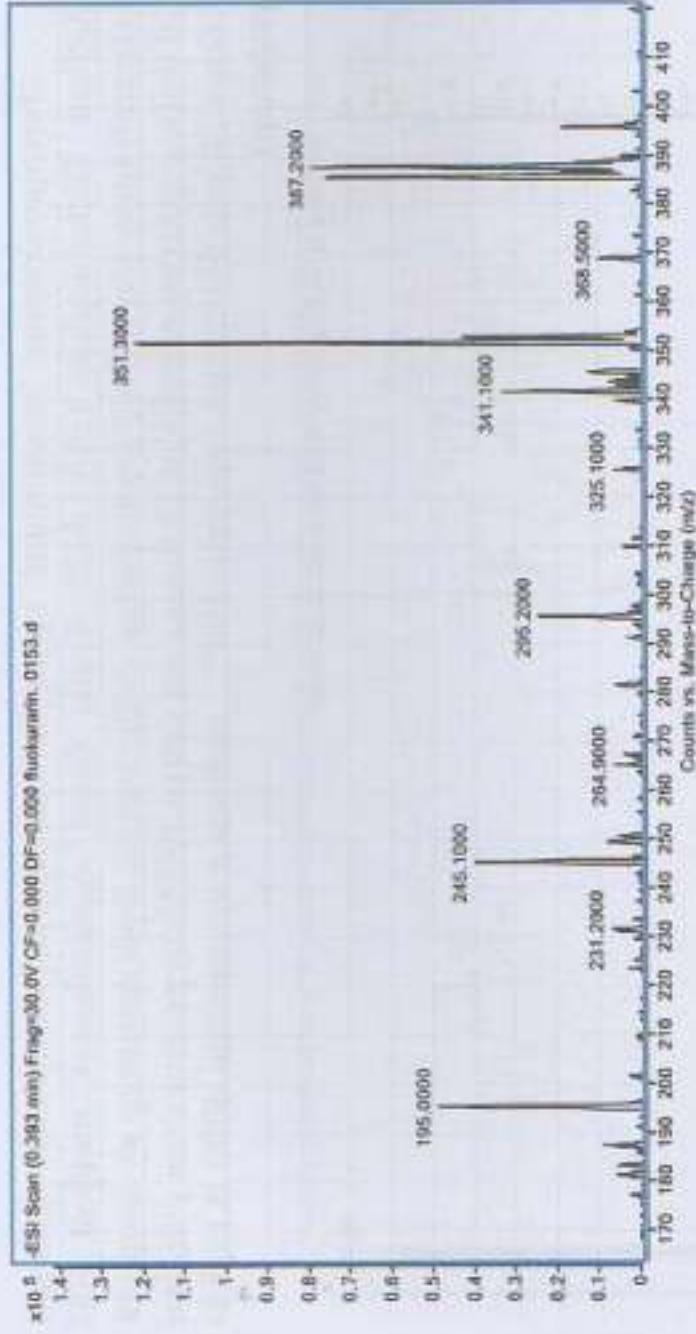
Флуорокумарин бромиднинг суюклик хроматографияси /масс спектри Agilent Technologies, USA 6420 Triple Quad қурилмасида манфий ESI (electron spray ionisation) усули билан қайд этилди. Фрагментатор кучланиши 30.0 эВ, қуритгич газ сарфи 12 л/дақ., ҳарорати 300°C, пуркагич игна учидаги босим 20 psi, буглагич ҳарорати 300°C, капиляр кучланиши 4000 В (6,7,8-расмлар).



6-расм. Норфлуорокумариннинг LC/MS спектри

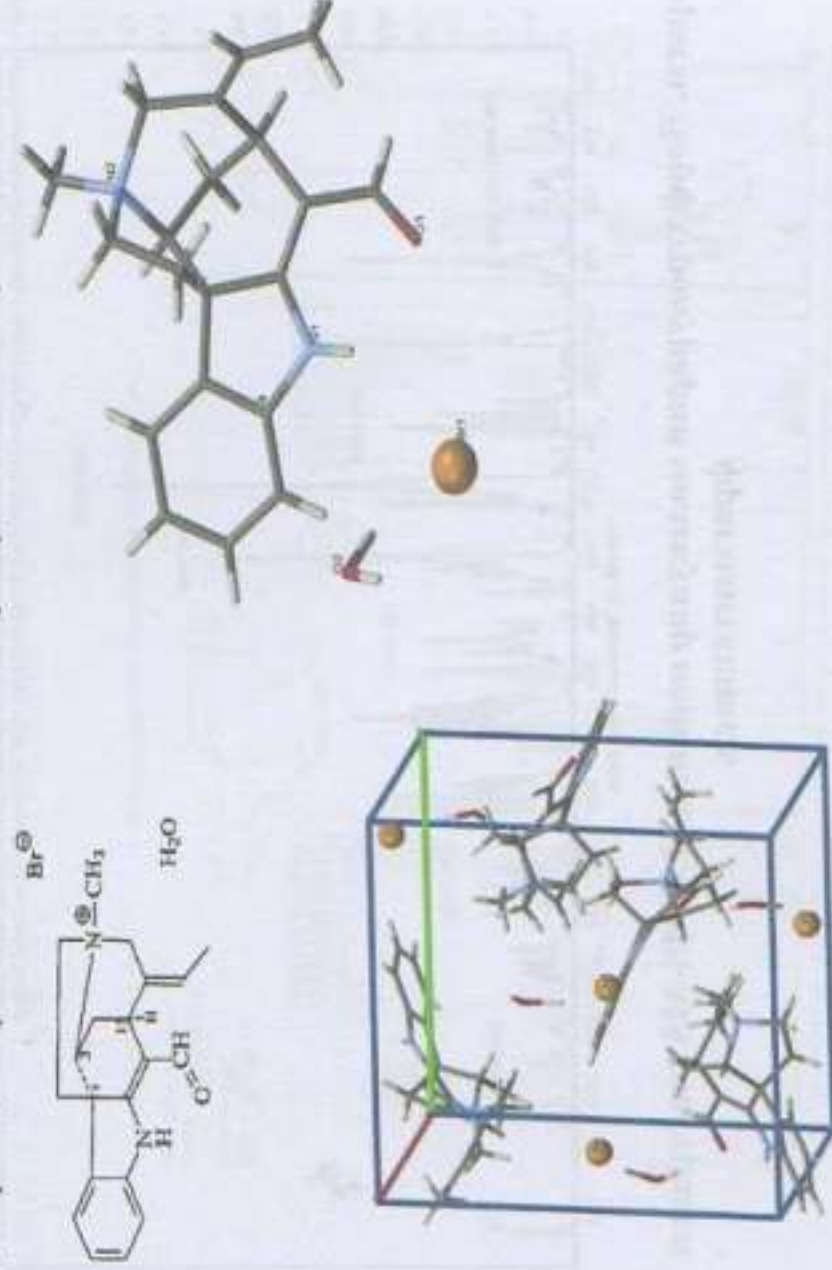


7-расм. Норфлуорокумарин молекуляр нонининг LC/MS-MS спектраги фрагментацияси.



8-расм. Флуорокуралин бромид молекуляр ионнинг LC/MS-MS спектрдаги фрагментацияси

Флуорокуралин бромид кристаллари рентген тузилиш тахлили ёрдамида ўрганилганда, кристалл ячейка бирлигида бром атоми билан бирга битта сув молекуласи борлиги аниқланди (9-расм). Шунингдек, сув молекулалари кристаллда молекулалараро водород боғлар ҳосил қилади. Локал табиатли донор-акцептор боғи $\text{Br} \cdots \text{H-N1}$ атомлари орасида ҳосил бўлади.



9-расм. Флуорокуралин бромиднинг рентген тузилиш тахлили

Флуорокураин бромиднинг миқдорий таҳлили спектрофотометрик усулда аниқланди. Бунинг учун субстанция намунаси (0.0510 г) 50 мл сийимли ўлчов колбасига солиниб, тозаланган сувда (20 мл) сув ҳаммомида бироз қиздириш билан эритилди. Сўнгра совутилган эритмага ҳажм ўлчов белгисига етунига қадар тозаланган сув қўшилди (А эритма). А эритма (1 мл) 100 мл сийимли ўлчов колбасига олиниб, ўлчов белгисигача тозаланган сув қўшилди (Б эритма). Б эритманинг оптик зичлиги спектрофотометр ёрдамида (10 см қалинликдаги кювета, 365 нм тўлқин узунлиги) ўлчанди. Таккословчи эритма сифатида тозаланган сувдан фойдаланилди.

Бир вақтнинг ўзида худди шу шароитда флуорокураин бромид стандарт эритмасининг оптик зичлиги ҳам аниқланди.

Флуорокураин бромид субстанциясининг миқдори (%) куйидаги формула бўйича ҳисоблаб топилди.

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_0 \cdot l \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot l \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D \cdot a_0 \cdot 100}{D_0 \cdot a}$$

Бу ерда, D-текширилувчи эритманинг оптик зичлиги,

D₀-стандарт эритманинг оптик зичлиги,

a - аниқ тортма,

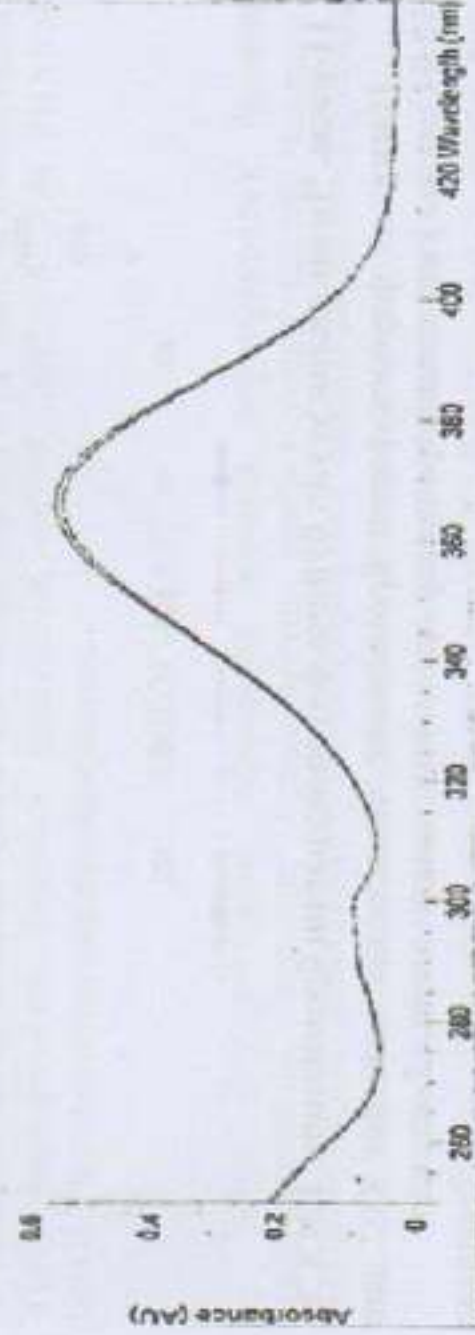
a₀-текширилувчи эритманинг ҳажми

Таҳлил натижалари куйидаги 10-расмда келтирилган.

Overlaid Spectra:

Субстанция 0,051-50 1-100 мл сув 365 нм

Субстанция 0,051-50 2-100 мл сув 365 нм



10-расм. Флуорокураин бромиднинг УБ спектри

УБ спектри 0,01 М НСl эритмасида олинди. Концентрация 0,002%. $\lambda_{\text{макс}} = 365$ нм. (индолин скелетидаги карбонил гуруҳ олефин кўш боғи билан туташган). $D=0,6$; $\epsilon=1500$; $\epsilon=58,00$; $\lg \epsilon=4,38$.

Флуорокурарин бромиднинг текширилувчи намунаси тахлили 6 марта такрорланиб валидацион ўлчамлари аниқланганда, ўртача стандарт четланиш - RSD- 0,487 га тенг бўлди (3-жадвал).

3-жадвал

Такрорланувчанлик усули бўйича флуорокурарин бромид микдорини аниқлаш натижалари

$X_i, \%$	$\bar{X}-x_i$	$(x_i - \bar{x})^2$	Метрологик характеристика
99,0	0,67	0,4489	$\bar{X}=99,67$ $S^2=0,2354$ $SD=0,4852$ $RSD=0,487\%$
99,2	0,47	0,2206	
99,6	0,07	0,0049	
99,9	0,23	0,0529	
99,9	0,23	0,0529	
100,4	0,63	0,3969	

Субстанция учун ҳам ВФМ лойихаси тузилиб, ЎЗР ССВ хузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га рўйхатга олиш учун топширилди. Клиник олди фармакологик тадқиқот ўтказилганда флуорокурарин бромиднинг ноотроп таъсирга эга эканлиги кўрсатилди.

Диссертациянинг бешинчи боби «Флюобром» инъекцион эритмасини олиш ва стандартлаш» га бағишланган бўлиб, унда инъекцион эритманинг стериллиги, тургунлиги ва яроклилик мuddати каби кўрсаткичлари аниқланиб, натижалар асосида ВФМ лойихаси тузилди. «Флюобром» инъекцион эритмасининг биосамардорлиги, унинг хорижий аналоги, яъни винпоцетин билан солиштириб кўрилганда, ундан устун эканлиги аниқланди. Ушбу фармакологик тадқиқот иши МЧЖ «NEW INNOVATION PHARM GROUP» томонидан амалга оширилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор винканин алкалоиди асосида флуорокурарин бромид субстанциясини олишнинг яримсинтетик макбул усули ишлаб чиқилди. Флуорокурарин бромиднинг тузилиш формуласи замонавий тахлил усуллари (ИК, УБ, ЮССХ, ЯМР, LC-MS/MS и РТТ) бўйича белгиланди.
2. Флуорокурарин бромид субстанциясининг клиниколди фармакологик тадқиқотлари «New innovation pharm group» МЧЖда ўтказилди, унинг кам захарлилиги ва юкори ноотроп фаоллиги белгиланди.
3. Ноотроп таъсирга эга бўлган «Флюобром» (0,5% ли 1 мл) инъекцион эритмасини сифатни назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилди. Унинг хорижий аналоги ҳисобланган винпоцетиндан биосамардорлиги бўйича устунлиги белгиланди.
4. Флуорокурарин бромид субстанцияси ва «Флюобром» инъекцион эритмасини барқарорлиги ўрганилиб, яроклилик мuddатлари «Тезлаштирилган эскиртириш» усули орқали белгиланди.

5. V. egesta ўсимлиги илдиз ва илдизпоясидан норфлуорокурарин (винканин) алкалоидини ажратиб олиш усули таклиф этилди. Доривор ўсимлик хомашёси *V. egesta* ўсимлигининг илдиз ва илдизпоясига ВФМ лойихаси ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ хузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га тасдиқлаш учун тақдим этилди.

6. Флуорокурарин бромид субстанциясини микдорий баҳолашда ЮССХ ва СФ усуллари тавсия этилди. Флуорокурарин бромид субстанцияси учун ВФМ лойихаси тузилиб, тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш мақсадида ЎзР ССВ хузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК га тақдим этилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

МИРЗАЕВА МАДИНА МАДЖИТОВНА

ПОЛУЧЕНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ
НОРФЛУОРОКУРАРИНА

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ НАУКАМ



Ташкент -2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В.2018.4.PhD/Fag42

Диссертация выполнена в Ташкентским фармацевтическим институте и в Институте химии растительных веществ.

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

Научный руководитель:

Убайдуллаев Кудратилла Асатиллаевич
кандидат химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тиллава Гульнора Урибаева
доктор технических наук, профессор

Абдулладжанова Нозира Гуломжановна
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация:

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при МЗ РУз

Защита диссертации состоится « 6 » 10 2021 г в 15⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Fag.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: rbartmi@rbartmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 23) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан « 21 » 09 2021 года
(Реестр протокола № 23 от « 21 » 09 2021 года)



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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, только 10% пациентов с инсультом и черепно-мозговой травмой полностью выздоравливают и возвращаются к профессиональной деятельности, по этой причине данные патологии считаются глобальной проблемой. Поэтому при профилактике и лечении этих заболеваний важное значение имеет определение химического состава лекарственных растений, широко используемых в народной медицине, доказательство их биологической активности, выделение из них индивидуальных биологически активных веществ и создание эффективных ноотропных препаратов.

В настоящее время во всем мире проводятся исследования по выделению из растений биологически активных веществ с ноотропным действием, разработке лекарств на их основе, проведению работ по стандартизации. В связи с этим особое внимание уделяется выявлению гемостатических, гипотензивных, регулирующих артериальное давление свойств таких природных соединений лекарственных растений как алкалоиды, разработке технологии их выделения, оценке качества с использованием современных методов анализа, разработке нормативных документов.

В результате реформ, осуществляемых в республике в последние годы, проводятся научные исследования и достигнуты значимые результаты в дальнейшем развитии фармацевтической отрасли на основе передовых мировых стандартов, разработке эффективных препаратов на основе отечественных лекарственных растений, внедрению их в медицинскую практику. В Стратегии действий на 2017-2021 годы определены такие актуальные задачи, как «... более быстрое развитие фармацевтической отрасли, улучшение снабжения населения средствами и улучшение обеспечение качественными лекарственными средствами и улучшение обеспечение медицинскими товарами лечебно-профилактических учреждений ...»¹. При выполнении этих задач важно дальнейшее совершенствование разделения биологически активных соединений, их физико-химических свойств и разработка лекарств на их основе, создание новых эффективных лекарств из местного сырья. Для выполнения этих задач важное значение имеет выделение биологически активных соединений, установление их физико-химических свойств, а также усовершенствование производства лекарственных средств на их основе, создание новых эффективных лекарств из местного сырья.

В соответствии с Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-5229 от 7 ноября 2017 г. «О мерах по коренному совершенствованию системы управления фармацевтической - отраслью», №ПП-5707 «2019-2021

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

гг. «О мерах по дальнейшему ускорению развития фармацевтической промышленности в стране», №ПП-3532 от 14 февраля 2018 г. «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», с Указам № УП-3968 от 12 октября 2018 г. «О мерах по регулированию в области народной медицины» исследования, представленные в диссертационной работе, в определенной степени послужат для реализации задач, поставленных в других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование проводилось в соответствии с VI приоритетом развития науки и технологий республики «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Установлением структуры растительных алкалоидов *Vinca erecta Rgl et Schmalh*, выявлением их фармакологических и биологических свойств и созданием на их основе эффективных лекарственных средств занимались ученые, в частности, П.Х. Юлдашев, Х.Убаев, М.А. Кученкова, Н.Н. Абдурахимова, Ш.З. Касимов, В.М. Маликов, М.Б. Султанов, Х.Н. Арипов, А.Г. Курмуков, Д.А. Рахимов проводили научные исследования. Наряду с этим, академик С.Ю. Юнусов и его ученики П.Х. Юлдашев, В.М. Маликов, Д.А. Рахимов изучали химический состав барвинка прямого, Х.Н. Арипов, А.Г. Курмуков, М.Б. Султанов подробно изучали технологию и фармакологию. Из них винканин (норфлуорокурарин), метвин (норфлуорокурарин хлорид), барвинкан гидрохлорид, винкаметрин рекомендованы для применения в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов.

В мировом масштабе учеными M.Moudi, R. Go, C. Yong Seok Yien, M. Nazre, V. Kueete, R. Rathore, Alan B. Weitberg, H.Lipp, A.Stanley, G.H.J. Stevens, L. Robles, T.J. Postma, J.J. Heimans, T. Alexa-Stratulat, I.D. Alexa, X. Zhou, R. Rahmani проведены научные исследования по выделению из растения барвинка прямостоячего ряда алкалоидов и определены их цитотоксическая, противоопухолевая активности. В этом направлении в СНГ плодотворно работают ученые Т.М. Власова, В.П. Курченко, О.В. Молчан, С.Н. Ромашко, В.М. Юрин.

Однако, несмотря на многочисленные исследовательские работы, на сегодняшний день не исследованы экстракция алкалоидов из растения барвинка прямостоячего и создание на их основе лекарственных средств.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института по теме: «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений», а также в рамках прикладного проекта Института химии растительных веществ имени акад. С.Ю. Юнусова

«Разработка технологии производства лекарственных препаратов на основе индольных алкалоидов» ППИ-11№ПЗ-20170929764 (2018-2020).

Целью исследования является выделение алкалоида винканина из растения *V. egesta* и стандартизация, полученного на его основе, субстанции флуорокурарина бромида и контроль качества инъекционного лекарственного препарата.

Задачи исследования:

-изучение алкалоидов, выделенных из корней и корневищ растения барвинка прямого, установление физико-химических свойств, определение качественных показателей сырья, стандартизация и получения из него алкалоида винканина.

-проведение синтеза флуорокурарина бромида на основе алкалоида винканина, определение химического строения, качественных и количественных показателей;

-разработка методов стандартизации и контроля качества флуорокурарина бромида;

-проведение доклинические исследования субстанции флуорокурарина бромида;

-разработка методов стандартизации и контроля качества инъекционного раствора «Флюобром», полученного на основе флуорокурарина бромида;

-определение стабильности и срока годности флуорокурарина бромида и инъекционного раствора «Флюобром»;

разработка проектов временных фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье, субстанцию и инъекционный раствор, и представление проектов ВФС на лекарственное растительное сырье, субстанцию для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по фармацевтическому развитию» при МЗ РУз.

Объектом исследования являются корни и корневище растения барвинка прямого и выделенный из них алкалоид винканин, на основе которого были получены субстанции флуорокурарина бромида и 0,5% инъекционный раствор «Флюобром».

Предметом исследования является установление структуры и стереохимии, выделенного алкалоида винканина из растения *V. egesta*. Изучение физико-химических свойств субстанции флуорокурарина бромида, полученного на его основе, а также биологических свойств, стандартизация суммы алкалоидов растительного сырья, а также, контроль качества флуорокурарина бромида и методы стандартизации инъекционного раствора «Флюобром».

Методы исследования. Исследования включают экстракцию, тонкослойную и высокоэффективную жидкостную хроматографию (ТСХ, ВЭЖХ), ультрафиолетовую (УФ), инфракрасную (ИК), протонный

магнитный резонанс (ПМР) и ^{13}C -ЯМР спектроскопию, жидкостную хроматографию/масс спектрометрию (LC-MS/MS), спектрофотометрию (СФ), рентгеноструктурный анализ (РСА), а также используются традиционные, современные методы химии алкалоидов и фармацевтического анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

- разработаны методы качественного и количественного анализа сырья растения барвинка прямостоячего;
- из корней и корневищ барвинка прямого выделен алкалоид винканин и определены его физико-химические показатели;
- первые разработан оптимальный метод получения субстанции флуорокурарина бромида на основе алкалоида винканина;
- на основании методов ТСХ, ВЭЖХ, ИК, УФ, ЯМР, LC-MS/MS и PCA разработаны методы валидации и стандартизации субстанции флуорокурарина;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

результаты доклинического фармакологического исследования установили ноотропное действие и безвредность субстанции флуорокурарина бромида;

установлено преимущество активности инъекционного раствора «Флюбром» по сравнению с зарубежным аналогом (винпоцетин);

разработаны проекты нормативных документов на растительное сырье-корни и корневища *V. evelia*, субстанцию-флуорокурарина бромид и на инъекционный раствор «Флюбром»;

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена современными методами математического и статистического анализа, валидации. А также подтверждается результатами исследования ТСХ, ВЭЖХ, ИК, УФ, ЯМР, LC-MS/MS, PCA с использованием современного исследовательского оборудования.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется в определении количественных показателей и анатомо-диагностических признаков местного растительного сырья и совершенствовании существующих научных подходов к получению инъекционных растворов с ноотропным действием, а также применением методов спектрофотометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, жидкостной хроматографии, масс спектрометрии с высокой чувствительностью и точностью для количественного анализа.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что из растения барвинка прямостоячего выделен алкалоид винканин, его производное флуорокурарин бромид и лекарственный препарат «Флюбром»-инъекционный раствор ноотропного действия. Разработаны методы контроля качества инъекционного раствора а также, субстанции и лекарственная форма служат для применения в медицинской практике.

Внедрение результатов исследования. На основании научных

исследований и результатов по получению и стандартизации препаратов на основе норфлуорокураина.

представлена ВФС на сырье барвинка прямого в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изданий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз с целью регистрации (письмо ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изданий медицинского назначения и медицинской техники» от 15 октября 2020 г №29/01-407, письмо Министерства Здравоохранения от 15 октября 2018 г №8н-3/280); Утверждение нормативных документов дает возможность расширению ассортимента местных природных ноотропных средств;

представлена ВФС на субстанцию флуорокураина бромида в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изданий медицинского назначения и медицинской техники МЗ РУз» с целью регистрации (письмо ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изданий медицинского назначения и медицинской техники» от 15 октября 2020 г №29/01-407, письмо Министерства Здравоохранения от 15 октября 2018 г №8н-3/280). Утверждение нормативных документов дает возможность получению 0,5%, 1 мл инъекционного раствора «Флюбром» ноотропного действия;

В результаты проведенных доклинических испытаний субстанции флуорокураина бромида выявлена специфическая фармакологическая активность.(письмо Министерства Здравоохранения 8н-3/280, 2018 г 15 октября). В результате показана возможность получения безвредной лекарственной субстанции достоверного ноотропного действия.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 7 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 4 статьи опубликованы в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы, определены цели, задачи, объект и предмет исследований, изложены научная новизна и практические результаты исследований, научная и практическая значимость, достоверность результатов исследований, внедрение в практику полученных

результатов, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации, озаглавленная «Сведения о растении *V. egesta*, и его биологически активных веществах», посвящена обзору литературы, который включает описание растения *V. egesta*, структуры выделенных алкалоидов, препараты на основе алкалоидов, фармакологические свойства и методы стандартизации лекарственных средств.

Вторая глава, озаглавленная «Материалы и методы исследования», посвящена извлечению алкалоидов из растительного сырья, динамике и оптимизации этого процесса. Она также включает такую информацию, как очистка экстракта. В результате исследования приведена схема извлечения винканина хлорида из растения методом экстракции (рис.1.)

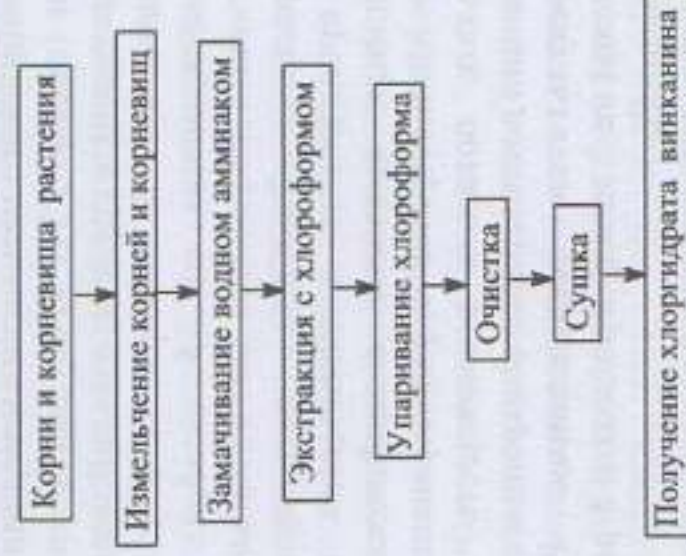


Рис. 1.Схема выделения хлоргидрата винканина

Оптимизация процесса экстракции винканина. Для определения условий максимального выхода винканина из корней и корневищ барвинка прямого провели оптимизацию по методу Бокса-Уилсона.

После статистической обработки экспериментальных данных получено следующее уравнение регрессии:

$$Y = 30,12 + 4,02 X_1 + 7,83 X_2 + 2,19 X_3 + 3,05 X_4 + 0,63 X_5$$

Были вычислены коэффициенты регрессии, однородности дисперсии по критерию Кохрена ($G_{экс} < G_{кр}$: $0,2855 < 0,6798$) и адекватности модели по критерию Фишера ($F_{экс} < F_{таб}$ $1,49 < 4,5$).

По количественному вкладу факторы располагались так: концентрация спирта>продолжительность процесса>температура экстракции>степень измельчения сырья. Выход винканина составил 51.2% при первом контакте фаз.

Динамика экстракции алкалоидов из корней и корневищ растения *V. egesta*. При экстракции корней и корневищ *V. egesta* был разработан рациональный способ отделения алкалоидов от сырья и использован динамический метод. В результате изучения динамики экстракции алкалоидов было установлено, что 5-кратной экстракции достаточно. Выход алкалоидов при этом составил 96,6%.

Сведения о числовых показателях растения и основном действующем веществе приведены в третьей главе диссертации «Стандартизация лекарственного растительного сырья». Растение барвинок прямой широко распространено в горных и предгорных районах Узбекистана. При этом были изучены внешние характеристики растения барвинка прямого, количественные показатели, качественные реакции, микроскопия, количественная оценка, срок годности, и по результатам был разработан проект ВФС для растительного сырья.

Результаты отражены в четвертой главе диссертации «Выделение, изучение и стандартизация химической структуры субстанции флуорокурарина бромид». Разработаны 2 оптимальных способа получения вещества.

1-способ. Получение из норфлуорокурарина

К норфлуорокурарину прибавляют (5 г) йодистого метила (1мл), при этом образуется 4,85 г флуорокурарина йодида. Затем к реакционной смеси добавляют 5% едкий натр (1 мл). Получают 4,8 г четвертичного аммониевого основания норфлуорокурарина. 1 г полученного основания растворяют в горячей воде (30 мл), прибавляют концентрированную бромистоводородную кислоту (1 мл), смесь оставляют в холодильнике на сутки. Полученный флуорокурарин бромид отделяют и перекристаллизуют из этанола, выход 4,75 г. Состав: $C_{20}H_{23}N_2OBr \cdot H_2O$. Т. пл. 286-288°C (схема-1).

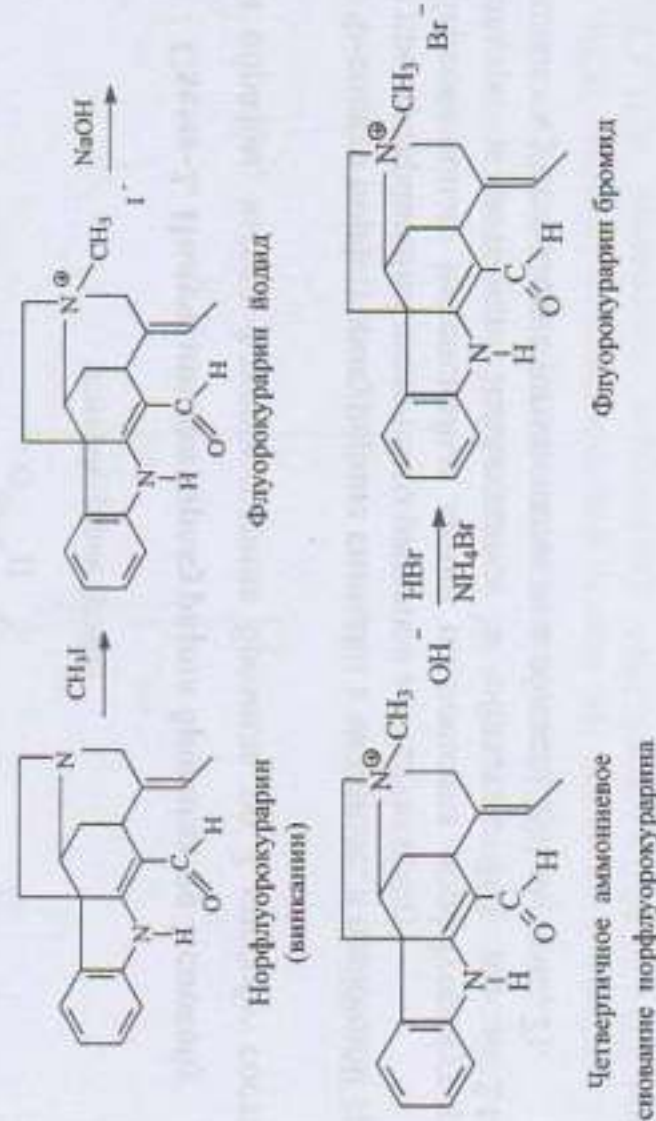
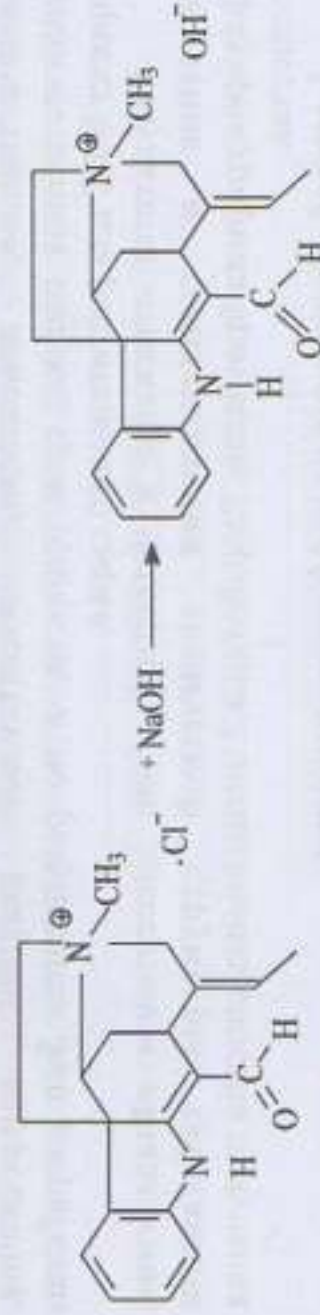


Схема-1. Получение флуорокурарина бромид по 1 способу

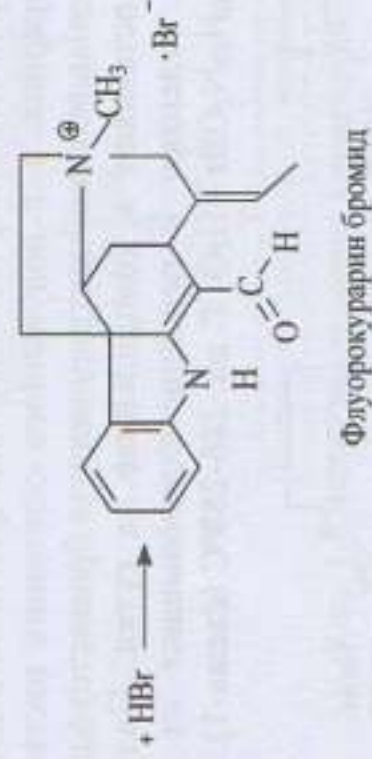
Выход флуорокурарина бромид составил 95% и рекомендован оптимальный способ получения вещества.

2-способ. Получение из хлорметилата норфлуорокурарина (метвина)
К хлорметилату норфлуорокурарину (2,1 г) добавляют очищенную воду (10 мл) и нагревают до образования прозрачного раствора. К полученному раствору добавляют 10% раствор гидроксида натрия (2 мл) (pH = 9), выход продукта - 1,85 г. К полученному четвертичному амониевому основанию норфлуорокурарина добавляют концентрированную бромистоводородную кислоту до образования кислой среды. Полученные кристаллы флуорокурарина бромиды выделяют, перекристаллизовывают из этанола, выход - 1,6 г. Состав: $C_{20}H_{23}N_2OBr \cdot H_2O$. Т. пл. 286-288°C (схема-2).



Хлорметилат
норфлуорокурарина

Четвертичное амониевое
основание норфлуорокурарина



Флуорокурарин бромид

Схема-2. Получения флуорокурарина бромиды по 2 способу

Таким образом, выход флуорокурарина бромиды по 2 способу составляет 80%.

УФ-спектр норфлуорокурарина снимали в метаноле, в щелочной среде, а также при превращении щелочного раствора в кислую среду.

Первоначально интенсивные линии поглощения норфлуорокурарина в УФ-спектре в метаноле наблюдались в областях 365 нм и 244 нм. Наблюдалось уменьшение интенсивности в области 300 нм (рис. 2).

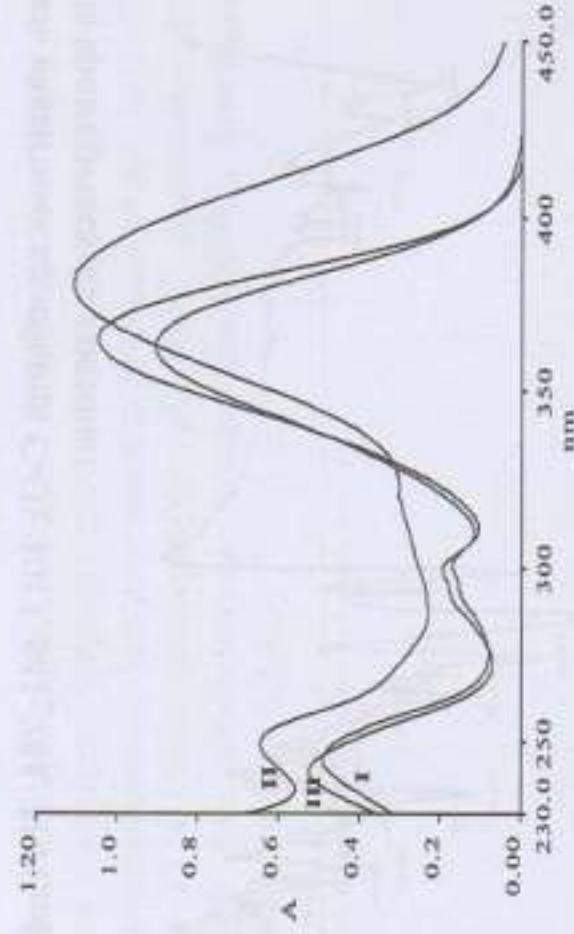


Рис. 2. УФ-спектр норфлуороурацина в метаноле (I), в щелочной среде (II) и после подкисления щелочного раствора (III).

При добавлении щелочи к спиртовому раствору наблюдается bathochromное смещение полосы поглощения при 244 и 365 нм, а полоса поглощения при 300 нм почти исчезает. Эти изменения полос в УФ-спектре указывают на существование енольной таутомерной формы в щелочной среде. При подкислении щелочного раствора наблюдается обратный переход и УФ-спектр приближается к УФ- спектру исходного вещества. Аналогичные изменения наблюдались в ИК-спектре норфлуороурацина в нейтральной и щелочной средах. ИК-спектр первоначально регистрировали в тетрагидрометане (CCl_4). После добавления щелочи к раствору норфлуороурацина интенсивность линий поглощения в области 1599, 1595 и 1591 см^{-1} уменьшается (рис. 3, I), или остается почти неизменной (рис.3, II).

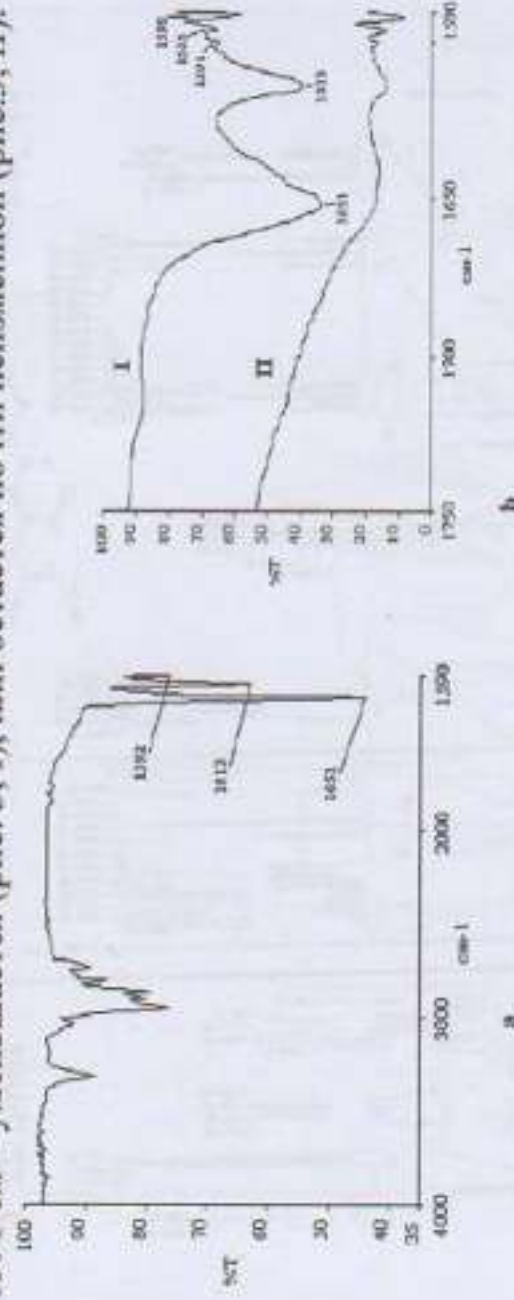


Рис. 3. ИК-спектр винорелина в CCl_4 (а), в области расширенного спектра (б) перед прибавлением щелочи до (I) и после (II)

На рисунке 4 приведен ИК-спектр флуороурацина бромида (КBr, $\nu, \text{см}^{-1}$): 3404-3254 (-NH-); 3049-2964 (валентные колебания $-CH_2-$, $-CH_3$ группа); 1645 ($-C=O$ альдегидная группа); 1610 (C-C, деформационные колебания); 1547 (C=C-); 1462, 1384 (C-H-деформационные колебания); 1171,

1132 (связь валентных колебаний C-O); 1013, 841, 784, 714 (деформационные колебания ароматического протона).

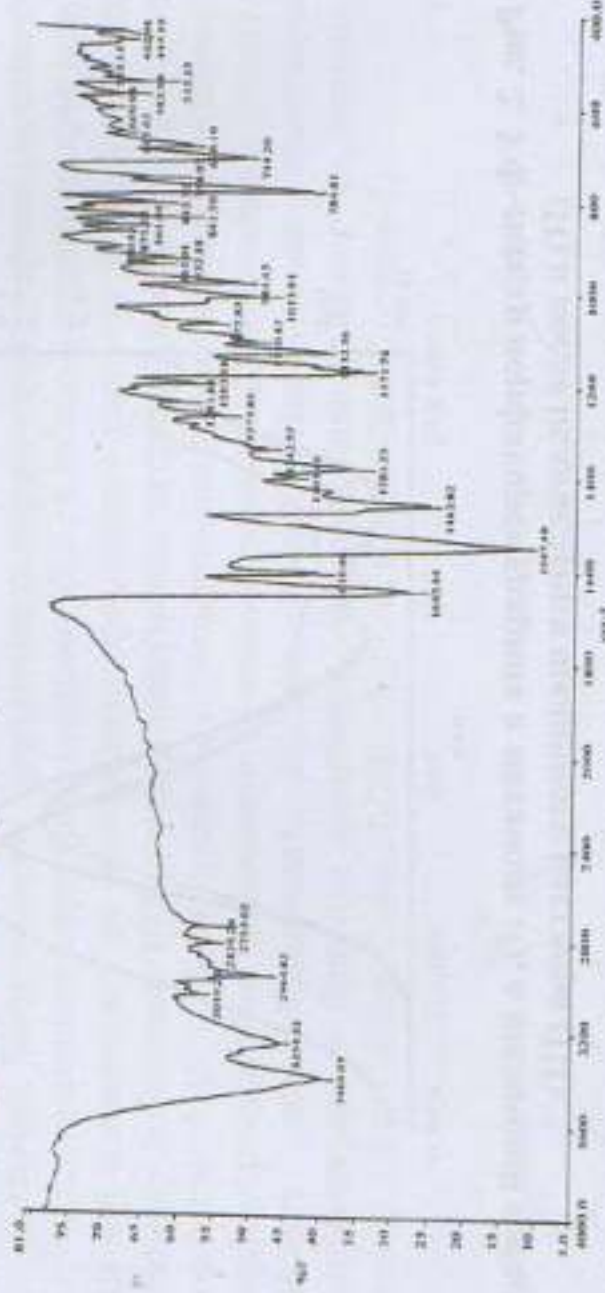


Рис.4.ИК-спектр субстанции флуороураина бромида

¹³C - ЯМР-спектр флуороураина бромида проведен на 5 рисунке (400 МГц, CD3OD, v, м.д.): 1,25 (д, СН); 1,30 (д, C=C-CH3); 2,8 (м, -CH-); 3,2 (3H, с, N-CH3); 3,95 (2H, м, CH2); 4,2 (2H, д, CH2); 5,8 (1H, м, C=CH-); 7,0 (1H, м, Ar); 7,2 (2H, м, Ar); 7,6 (1H, м, Ar); 9,55 (1H, с, -CHO).

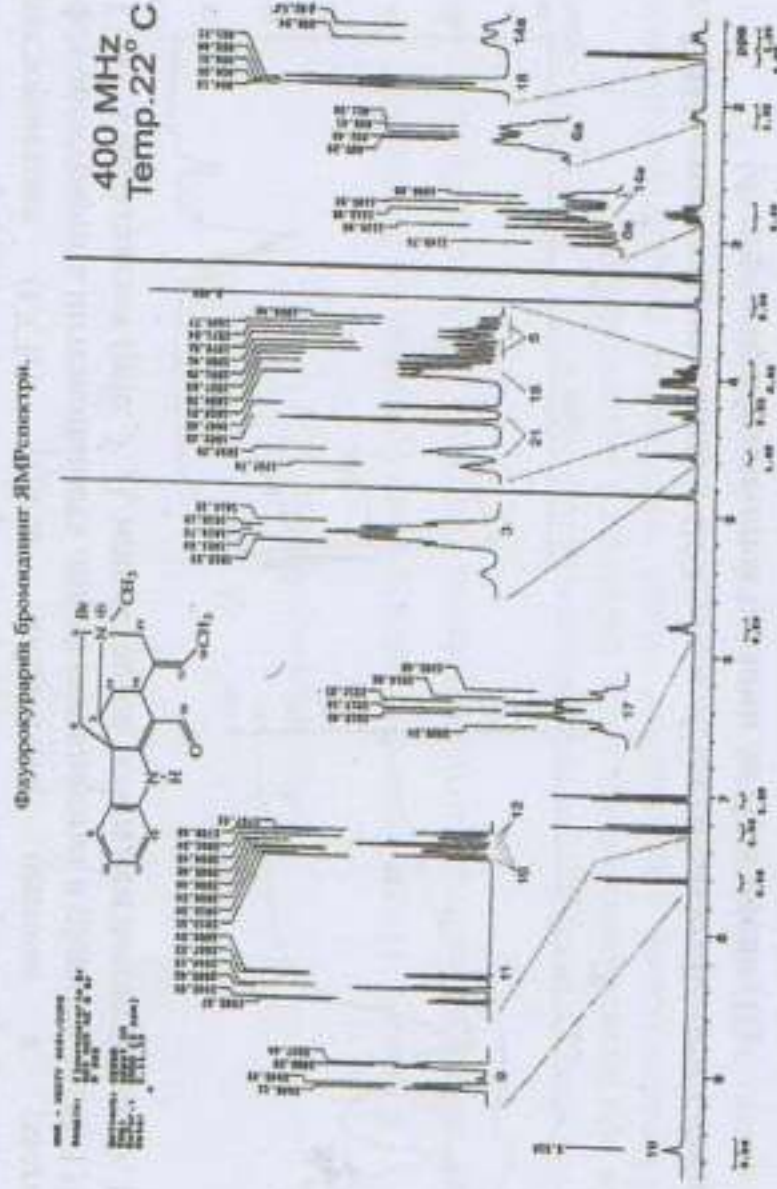


Рис.5. ¹³C - ЯМР-спектр флуороураина бромида.

Жидкостную хроматографию проводили на жидкостном хроматографе марки Agilent Technologies. Масс-спектр флуороураина бромида снимали с

помощью, масс/спектрометра модели USA 6420 Triple Quad с использованием метода отрицательной ионизации ESI (ионизация электронным распылением). Напряженность фрагментатора 30,0 эВ, расход газа-осушителя 12 л / мин, температура газа 300°C, давление газа на игле распылителя 20 psi, температура испарителя 300°C. Напряжение на капилляре 4000В (рисунок 6,7,8).

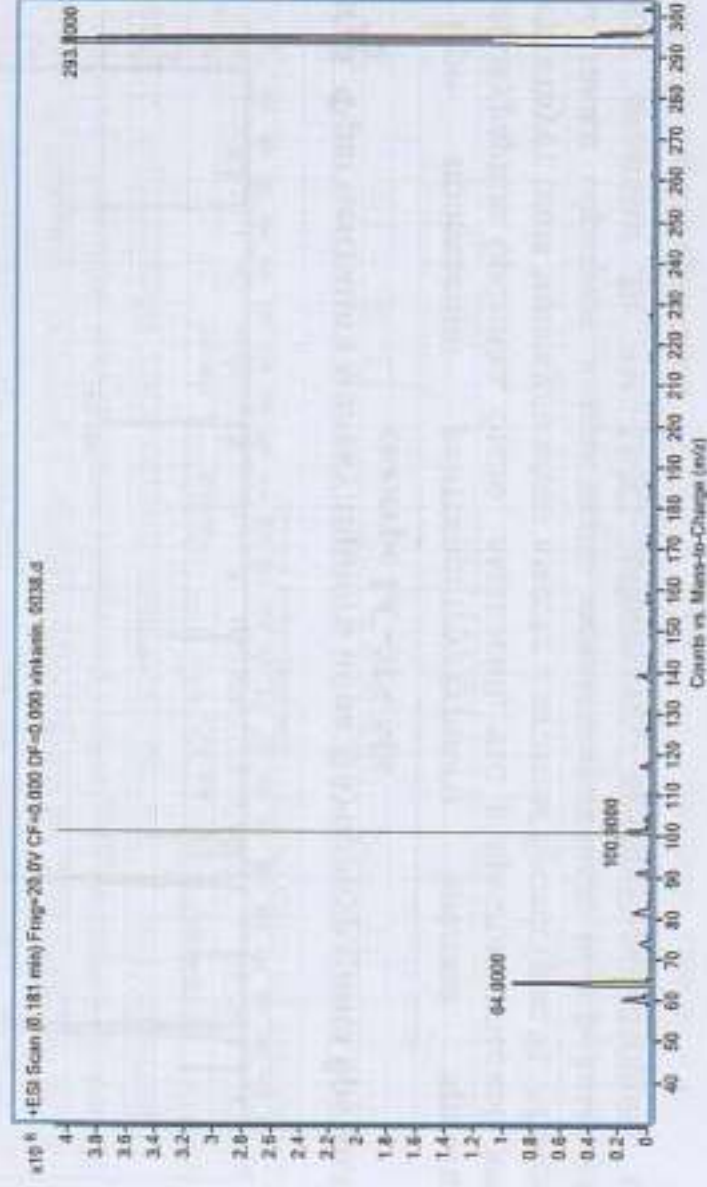


Рис. 6. Спектр норфлуорокурарина LC-MS/MS

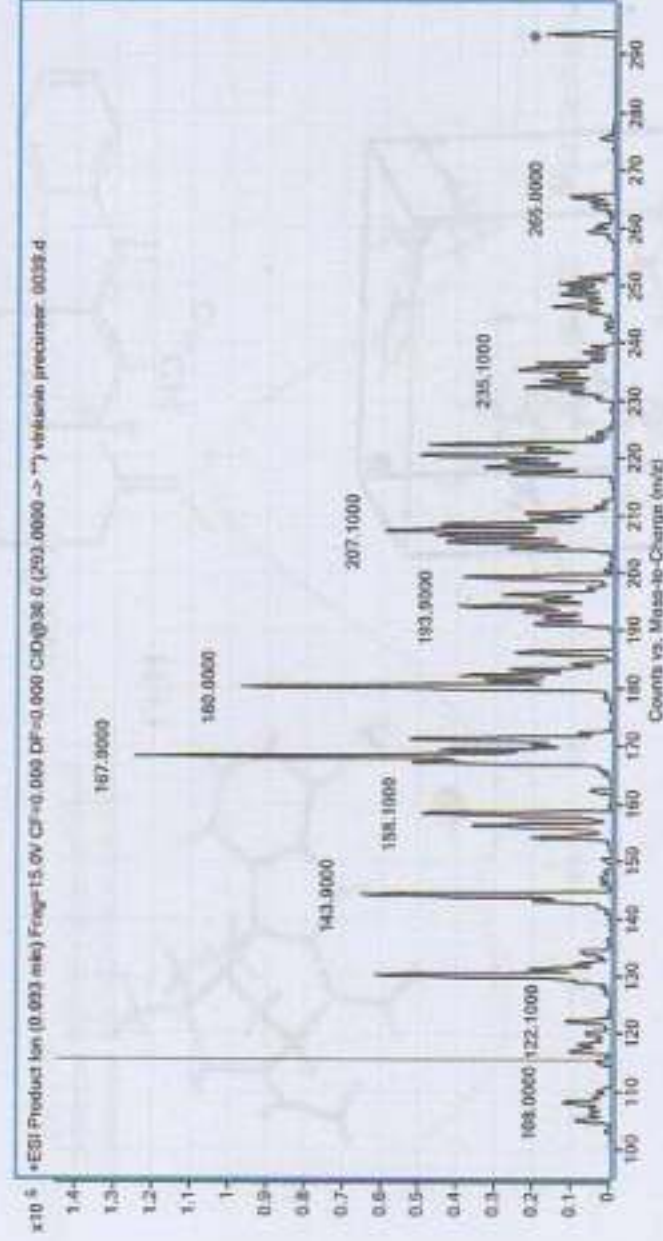


Рис. 7. Фрагментация молекулярного иона норфлуорокурарина в спектре LC-MS/MS.

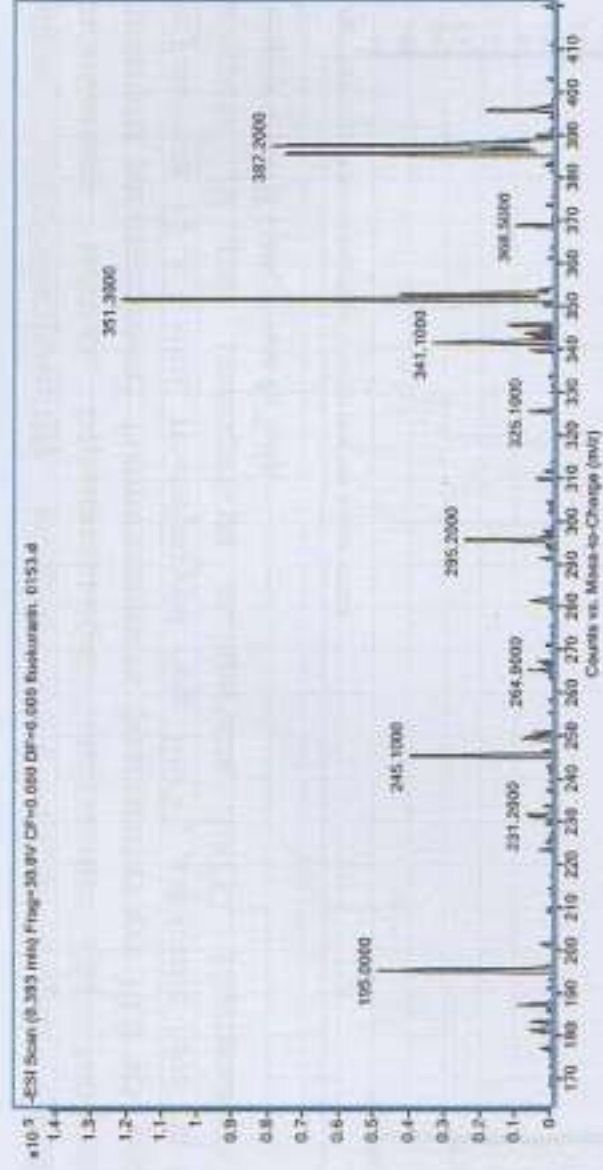


Рис. 8. Фрагментация молекулярного иона флуорокурарина бромид в спектре LC-MS/MS

При проведении рентгеноструктурного анализа кристаллов флуорокурарина бромид, было выявлено, что в кристаллической ячейке присутствует одна молекула воды вместе с атомом брома (рис.9). Молекулы воды также образуют в кристалле межмолекулярные водородные связи. Между атомами Br \cdots H-N1 образуется донорно-акцепторная связь локальной характеристики.

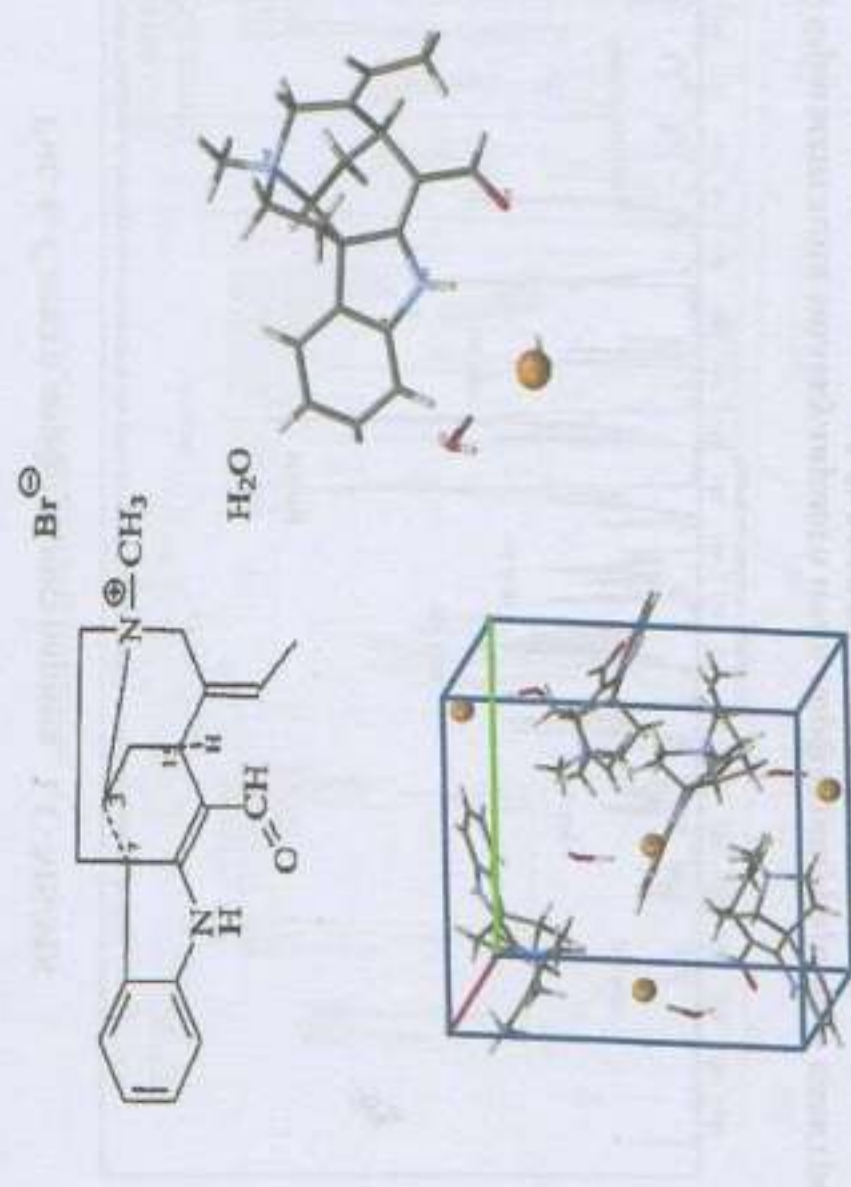


Рис. 9. Рентгеноструктурный анализ флуорокурарин бромид

Количественное содержание флуорокурарина бромида определяют спектрофотометрическим методом. Флуорокурарин бромид (0,0510 г) помещают в мерную колбу на 50 мл, растворяют в очищенной воде (20 мл) при слабом нагревании на водяной бане, охлаждают и объем раствора доводят до метки тем же растворителем (раствор А). Раствор А (1 мл) помещают в мерную колбу вместимостью на 100 мл и объем мерной колбы доводят водой, очищенной до метки (раствор Б). Оптическую плотность раствора Б определяют на спектрофотометре в кювете с толщиной на 10 см при 365 нм. В качестве раствора сравнения используют очищенную воду.

Одновременно в тех же условиях определяют оптическую плотность стандартного раствора флуорокурарина бромида.

Содержание флуорокурарина в субстанции в процентах (%) рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_0 \cdot l \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot l \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D \cdot a_0 \cdot 100}{D_0 \cdot a}$$

где, D-оптическая плотность испытуемого раствора,

D_0 - оптическая плотность стандартного раствора,

a - точная навеска,

a_0 - объем испытуемого раствора.

Результаты приведены на рис. 10.

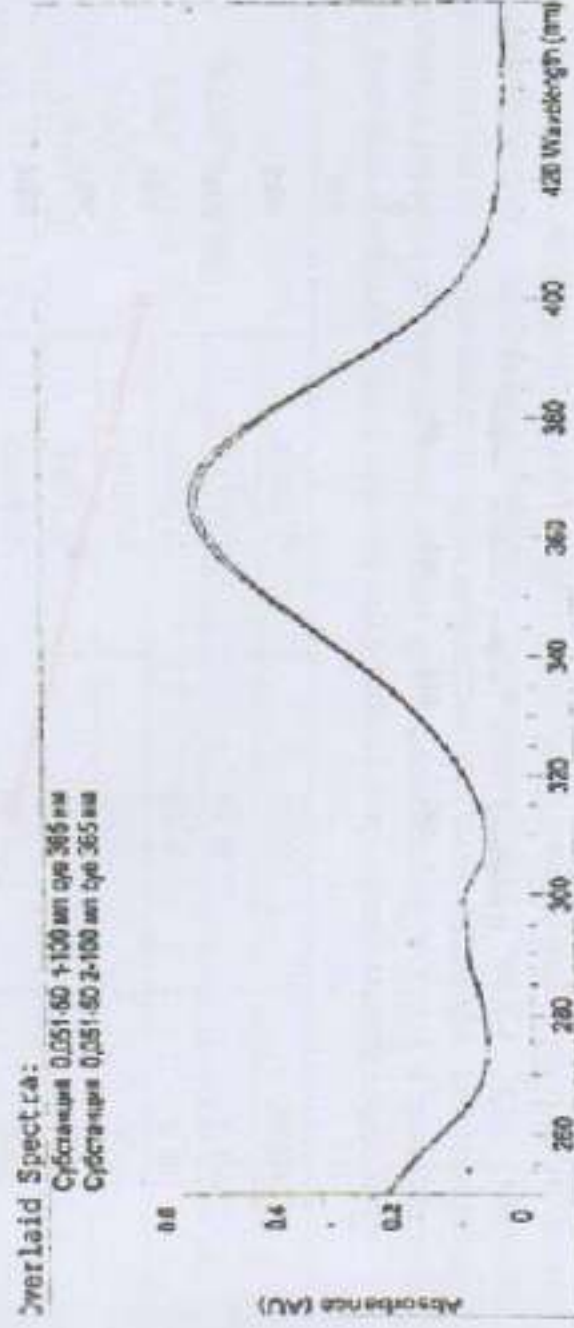


Рис. 10. Спектр поглощения флуорокурарина бромида

УФ-спектр снимали в 0,01 М растворе HCl. Концентрация 0,002%. $\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ нм}$. (карбонильная группа в индольном скелете соединена двойной связью с олефином). $D = 0,6$; $e = 1500$; $e = 58,00$; $\lg e = 4,38$.

Таблица 1

Результаты определения линейности параметров флуорокурина бромида спектрофотометрическим методом

№ п/п	Объем раствора А, мл	Навеска от теоретического, %	Концентрация раствора, %	Оптическая плотность, D	Найденное содержание, %
1.	0,5	50	0,000265	0,238	49,6
2.	0,75	75	0,000382	0,358	74,7
3.	1,0	100	0,000510	0,479	99,9
4.	1,25	125	0,000637	0,599	124,9
5.	1,50	150	0,000765	0,717	149,6
6.	1,75	175	0,000893	0,837	174,8

При валидации субстанции были определены такие показатели, как линейность, повторяемость, воспроизводимость, правильность.

В частности, линейным методом определяли количество флуорокурина бромида в рабочих растворах – в 5 различных концентрациях (80%, 90%, 100%, 110% и 120%) (рис. 11). В этом случае было показано, что точки во всех экспериментах лежат на одной линии, то есть наблюдается линейная корреляция.

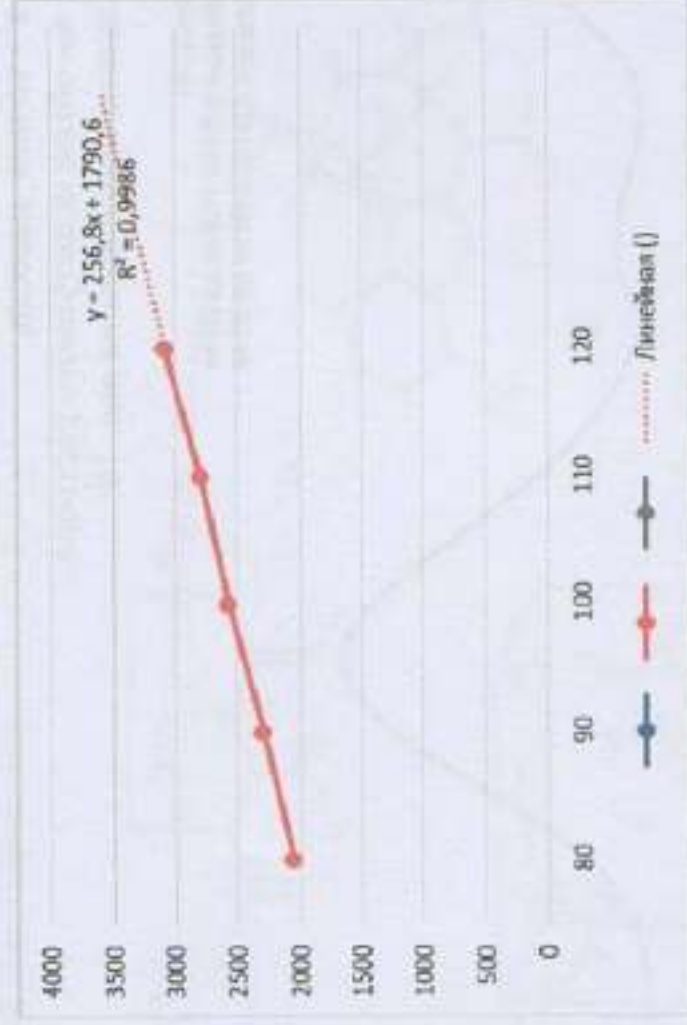


Рис. 11. Линейная диаграмма флуорокурина бромида (ВЭЖХ)

В результате было обнаружено, (лучше установлено) что линейная площадь флуорокурина бромида находится в диапазоне концентраций от 8,02 до 12,04 мкг / мл (табл 2).

Таблица 2

Определение линейности параметров флуорокурарина бромидом методом ВЭЖХ

Навеска , %	Навеска , мг	Площадь пика	Количество вещество, мг	Найденное количество флуорокурарина бромида, %
80	8,020	2054	08,020	100,00
90	8,980	2292	08,951	99,68
100	10,10	2576	10,06	99,60
110	10,98	2798	10,93	99,54
120	12,04	3085	12,04	100,02

Показатели валидации образца флуорокурарина бромидом получены в 6 кратной повторности. Относительное стандартное отклонение – RSD равно 0,487% (табл 3).

Таблица 3

Результаты определения количественного содержания флуорокурарина бромидом методом повторяемости

$X_i, \%$	$\bar{X} - x_i$	$(x_i - \bar{x})^2$	Метрологик характеристика
99,0	0,67	0,4489	$\bar{X}=99,67$ $S^2=0,2354$ $SD=0,4852$ $RSD=0,487\%$
99,2	0,47	0,2206	
99,6	0,07	0,0049	
99,9	0,23	0,0529	
99,9	0,23	0,0529	
100,4	0,63	0,3969	

Для субстанции также был разработан проект ВФС, который передан на регистрацию в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники МЗ РУз». Доклинические фармакологические исследования показали, что флуорокурарин бромид обладает ноотропным действием.

Пятая глава диссертации посвящена теме «Получение и стандартизация инъекционного раствора Флюброма», в которой определены такие параметры как стерильность, стабильность и срок годности инъекционного раствора, и на основе результатов разработан проект ВФС. Установлено, что по биоэквивалентности инъекционный раствор «Флюбром» превосходит его зарубежный аналог - винпоцетин.

Фармакологические исследования препарата «Флюбром» были проведены в ООО «NEW INNOVATION PHARM GROUP».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые разработан оптимальный полусинтетический метод получения субстанции флуорокурина бромида на основе алкалоида винканина. Установлена формула строения флуорокурина бромида с использованием современных методов анализа (ИК, УФ, ВЭЖХ, ЯМР, LC-MS/MS и PCA).
2. Проведены доклинические фармакологические исследования субстанции флуорокурина бромида в ООО «New innovation pharm group», были определены его низкая токсичность и высокая ноотропная активность.
3. Разработаны методы контроля качества и стандартизации инъекционного раствора «Флюбром» (0,5%; 1 мл), обладающего достоверным ноотропным действием. Показана его биоэквивалентность относительно зарубежного аналога винпоцетина.
4. Установлены стабильность и срок хранения субстанции флуорокурина бромида и инъекционного раствора «Флюбром» методом «Ускоренного старения».
5. Предложен метод выделения алкалоида нофлуорокурина (винканин) из корней и корневищ растения *V. egesta*. Разработан проект ВФС на лекарственное растительное сырьё - корни и корневища лекарственного растения *V. egesta* и представлен для экспертизы в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при МЗ РУз для утверждения.
6. Предложена методика ВЭЖХ и СФ для количественной оценки субстанции флуорокурина бромида. Составлен проект ВФС на субстанцию флуорокурина бромида и представлен в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при МЗ РУз с целью получения разрешения на использование в медицинской практике.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019. FAR.32.01 ON THE ADMISSION OF
SCIENTIST DEGREES AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

MIRZAYEVA MADINA MADJITOVNA

**OBTAINING AND STANDARDIZATION OF PREPARATIONS BASED
ON NORFLUOROURARIN**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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



Tashkent -2021

The title of the dissertation of a Doctor of Philosophy (PhD) in pharmaceutical sciences is registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B.2018.4.PhD/Far42

Dissertation was performed at Tashkent Pharmaceutical Institute and at the Institute of Chemistry of Plant Substances.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of Scientific Council www.info@pharmi.uz and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal www.ziyo.net/uz.

Scientific adviser:

Ubaydullaev Kudratilla Asatillaevich
Candidate of chemical sciences, Professor

Official opponents:

Tilayeva Gulnora Urinbaevna
Doctor of technical sciences, Professor

Abdullajonova Nodira Gafurjanovna
Doctor of chemical sciences, Professor

Leading organization:

State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Defense of the dissertation will on « 6 » 10 2021 at 15⁰⁰ at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019 Far.32.01 at Tashkent Pharmaceutical Institute (Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, 45 Aybek str. Tel.: (99871) 256-37-38, fax: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

The dissertation can be found in the Information and Resource Center of Tashkent Pharmaceutical Institute (registered for 23). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, 45 Aybek str. Tel.: (99871) 256-37-38.

The abstract is sent out « 21 » 09 2021.
(mailing list № 13 from « 11 » 09 2021).



K.S. Rizayev
Chairman of the Scientific Council for award of academic degrees, d.m.s.

Y.S. Kariyeva
Scientific Secretary of the Scientific Council for the award of academic degrees, d.pharm.s., Professor

F.F. Urmanova
F.F. Urmanova
Scientific Seminar Chair
at the scientific council for the award academic degrees, d.pharm.s., Professor

INTRODUCTION (dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD))

The aim of the research is the isolation of the alkaloid vincanine from the plant *V. erecta* and on its basis standardization of the substance fluorouracine bromide, quality control of injection medicinal form.

The objects of the research are roots and rhizomes of the plant *Vinca* and the isolated alkaloid vincanine, on the basis of this the substance of fluorouracine bromide and 0.5% injection solution "Flybrom" were obtained.

The scientific novelty of the research is as follows: methods of qualitative and quantitative analysis of raw materials of the plant *Vinca* have been developed;

vincanin alkaloid has been isolated from the root and rhizome of the plant *Vinca*, its physicochemical parameters were determined;

for the first time, an optimal method for the extraction of the vincanine alkaloid based on the substance of fluorouracine bromide has been developed;

methods of validation and standardization of fluorouracine bromide substance by TLC and HPLC, IR, UV, ¹H and ¹³C-NMR spectroscopy, LC-MS/MS, X-ray structures analysis methods have been developed.

The implementation of research results. Based on scientific results on the obtaining and standardization of preparations based on norfluorouracine:

was submitted for registration to the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Products and Medical Equipment" (letter of the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" No.29/01-407dated 10.2020, letter of the Ministry of Health No.8n-3/280 dated 15.10.2018). Approval of these normative documents will allow expanding the range of local nootropic natural remedies;

was submitted for registration to the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Products and Medical Equipment" (letter of the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" No.29/01-407dated 10.2020, letter of the Ministry of Health No.8n-3/280 dated 15.10.2018). Approval of these normative documents will allow to obtain 1 ml of 0.5% injection solution "Flybrom" with nootropic effect;

as a result of preclinical trials specific pharmacological activity of the fluorouracine bromide substance has been investigated (letter of the Ministry of Health of the RUz № 8n-3/280 dated 15.10.2018). As a result, the possibility of producing a harmless drug substance of reliable nootropic effect has been allowed.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, list of references and appendices. The volume of the dissertation is 113pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Юлдашева М.М. (Мирзаева М.М.), Сумневич Н.Б., Пулатова Т.П., Комилов Х.М., Юлдашев П.Х. Анатомическое строение корневища и корня барвинка прямоостоящего. Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2008.-№2.-С. 22-24 (15.00.00. №2).
2. Юлдашев П.Х., Ташходжаев Б., Тургунов К.К., Мирзаева М.М. Синтезы на основе норфлуорокураина. Продукты восстановления и дегидрирования. Химия природных соединений.-Ташкент, 2010.- №6.- С.786-790 (15.00.00. №1).
3. Tashkhozhaev B., Mirzaeva M.M., Yuldashev P.Kh. Crystal structure of salts of indole alkaloid norfluorocuarine. Journal of Structural Chemistry.-Moscow, 2012.- №3 (53).- P.548-553. (Scopus, IF 0.745).
4. Мирзаева М.М., Юлдашева С.М., Шакирова Н.Б., Алиев Х.У., Ибрагимов А.Я. Флуорокураин бромид субстанциясини олиш ва унинг биологик фаоллигини аниклаш. Фармацевтика журналы.-Тошкент, 2015.- №1.- 73-77 б (15.00.00. №2).
5. Мирзаева М.М., Убайдуллаев Қ.А. Разработка и валидация спектрофотометрического метода анализа флуорокураина бромиды. Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2018.- №2.-С. 41-44. (15.00.00. №2).
6. Мирзаева М. М., Убайдуллаев Қ.А., Юлдашев П.Х., Гузорова С. Примененне масс-спектрометрического и высокоэффективного жидкостного хроматографических методов в контроле качества флуорокураина бромиды. Фармацевтический журнал. –Ташкент, 2019.- №1.- С.41-46. (15.00.00. №2).
7. Adizov Sh. M., Eshimbetov A.G., Tashkhozhaev B., Mirzaeva M.M., Yuldashev P. Kh. Reduction of norfluorocuarine and α -methyleneindoline alkaloids// Chemistry of Natural Compounds.-Springer,USA.2019.-V.55.- №4.- P.705-708. (15.00.00. №1)

II бўлим (II часть; II part)

8. Юлдашев П.Х., Левкович М.Г., Ташходжаев Б., Мирзаева М.М., Абдуллаев Н. Д. Синтез новых производных в ряду альфа метилениндолоиновых алкалоидов. Актуальные проблемы химии природных соединений. Конференция. Тезисы и докладов. Ташкент., 2010.-С.13.
9. Yuldashev F.X., Mirsaeva M.M., Tashkhozhaev B., Levkovich M.G., Abdullaev N.D. Transformation on the base of norfluocuarine. Abstracts. 9th International Symposium on the chemistry of Natural Compounds. Urumqi Xinjiang China., 2011.-P.248-249.
10. Мирзаева М.М., Ташходжаев Б., Юлдашев П.Х. Реакции восстановления норфлуорокураина и норфлуорокураина хлорида боргидридом натрия.

Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова. Ташкент., 2012. – С.154.

11. Мирзаева М.М. Реакция восстановления норфлуорокурарин в различных условиях. Научно-практическая конференция «Интеграция образования, науки и производства в фармации» Ташкентский Фармацевтический Институт. Ташкент., 2012. – С.318-320.
12. Ешимбетов А.Г., Мирзаева М.М., Юлдашев П.Х., Ташходжаев Б. Норфлуорокурарин алкалоидининг кето-енол таутомерларини ИҚ-усули ёрдамида ўрганиш. Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари IV Республика илимий-амалий анжумани. Илмий мақолалари тўплами 2 қисм. Термез Давлат Университети. Термез., 2014. – 87-88 б.
13. Mirzaeva M.M., Mamadrahimov A.A., Yuldashev P.Kh. Abstract title: «Study of alkaloids of vincamine fraction of Vinca erecta». 11 th International Symposium on the chemistry of Natural Compounds. Book of Abstracts. 2015 in Antalya, Turkey., 2015. – P.63.
14. Адизов Ш.М., Ешимбетов А.Г., Ташходжаев Б., Мирзаева М.М., Юлдашев П.Х., Убайдуллаев Қ.А. О реакции восстановления норфлуорокурарина и α - метилениндолиновых алкалоидов. Фармацевтика иширокидаги республика илимий-амалий анжумани материаллари). Тошкент Фармацевтика институти. Тошкент., 2019. – 290-292 б.

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

Бичими: 84x60 1/16. «Times New Roman» гарнитураси.
Ракамли босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100. Буюртма № 52/21.

Гувоҳнома № 851684.

«Троггаф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.