

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
ВОСИТАСИННИ 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 авторферати муаллими

Оглавление авторферата 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 стандартилаш.....	3
Мухитдинова Камила Шаяхметовна Разработка и стандартизация гепатопротекторного средства на основе растительной композиции	21
Mukhitdinova Kamila Shayahmetovna Development and standardization of a hepatoprotective agent based on a plant composition	39
Эълон қилingan ишлар рўйхати Список опубликованных работ Last of published works	43

МУХИТДИНОВА КАМИЛА ШАЯХМЕТОВНА

ЎСИМЛИК КОМПОЗИЦИЯСИ АСОСИДА ГЕПАТОПРОТЕКТОР
ВОСИТАСINI 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 хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2019.4.PHD/Ғ.157 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.
Диссертация авторферрати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб саҳифаси (www.rhgmti.uz) ва «ZiyoNeb» Ахборот тизим порталда (www.ziyouneb.uz) joylashirilgan.

Илмий раҳбар: Убайдуллаев Кудратилла Асатиллаевич
к.т.м. фанлари номзоди, профессор

Расмий оponentлар Урманова Флора Фаридовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Нинабаев Собир Зарипович
к.т.м. фанлари номзоди, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот: ЎЗР ССВ хузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DS.04/30.12.2019.Ғ.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «14» май соғат 18 дақиқасида бўлиб ўтди. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: www.info@rhgmti.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот ресурс марказида таъинлаш муамли 18 рақамли билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, г. Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38.

Диссертация авторферрати 2021 йил «14» май куни тарқатилди.
(2021 йил «14» май даги 18 рақамли респстр баённомаси)



Ф.Ф. Урманова
Илмий раҳбарлар берувчи илмий кенгаш қошдаги 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 йигирмачаги рўйхатига кирди ва алкогольиз ёғли жигар хасталигининг (АЭЖК) 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 хасталикларидан қўллаш учун флавоноид ва глицирризин кислотаси сақловчи маҳаллий доривор ўсимликлардан биологик фаол моддаларни ажратиб чиқиш кинетикасига таъсир этувчи омилларни ўрганиш, ишлаб чиқилган дори шакллари юқори самарали оуюклик хроматографияси ва спектрофотометрия замонавий физик-кимёвий усулларда таҳлил қилиш, ушбу усулларни тўғрилиқ, спецификаси, такрорланувчанлик, чизиклик, қўлланилиш диапазони каби кўрсаткичлар бўйича валидациялаш каби устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Республикада сўнгги йилларда олиб борилган ислохотлар натижасида фармацевтика саноатида 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 тақомиллаштириш 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 иботланган терапевтик самардорликка эга, биологик фаоллиги юқори бўлган дори воситалар ва биологик фаол қўшимчаларни яратилш, уларни сифат меъёрларини халқаро 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 тармогини

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги 119-4947-сон фармони

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

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармацевтика» 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 тадқиқотлари олиб борган куйидаги олимларнинг илмий изланишлари диққатга сазовор: S.K.Asrani, H.Devagbhavi, J.Eaton, P.S.Kamath, A.A.Mokdad, A.D.Lopez, S.Shahraz, R.Lozafo, A.H.Mokdad, J.Stanaway, L.S.Eriksson, R.Olsson, H.Glauman, B.Fromenty, A.Berson, D.Pessayre, M.Hendrickse, E.Rigneу, M.H.Giaffer, M.M.Kaplan, N.Karplowitz, M.F.Lacerda, J.Ludwig, E.R.Dickson, И.Л.Убева, 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 кўшимчаларни 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 таъбиқ этиш» мавзуси доирасида бажарилган.

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

Тадқиқотнинг вазифалари:

суюқ ва курук экстракт ҳамда улар асосида биологик фаол кўшимчаларни ишлаб чиқиш;

экстрактлардаги биологик фаол моддаларининг таҳлил усулларини асослаш;

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

олинган экстрактларни ва биологик фаол кўшимчаларни стандартлаш;

қўлланилган таҳлил усулларни валидациялаш;

олинган препаратларни фармакологик таъсирини ва гепатопротектор самардорлигини аниқлаш;

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

Тадқиқотнинг объекти сифатида «Гепатит» суюқ экстракти, «Гепатен» курук экстракти ва кобик билан қопланган таблетка шаклидаги биологик фаол кўшимча «Гепатен» олинган.

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

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишини бажаришда юқори самарали суюқлик ва газ суюқлик 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, чизиклиги ва қайтарувчанлиги каби мезонлардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

«Гепатит» суюқ экстракти, «Гепатен» курук экстракти ва «Гепатен» кобик билан қопланган таблеткалар таркибидаги биологик фаол моддалар сифатини назорат қилиш усуллари: флавоноидлар йнгилидисини кверцетинга қайта ҳисобланди ва глицирризин кислотасининг микдорий таҳлил усули ишлаб чиқилган;

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

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

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

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

суоқ ва куруқ экстрактлар ва улар асосидаги биологик фаол кўшимчалар амалдаги Давлат Фармакопоесининг XI наشري ва ЎЗР ВМ 2016 йил 27 октябрдаги 365-сонли қарори билан тасдиқланган «Дори воситалари хавфсизлиги бўйича умумий техник регламент»ида келтирилган кўрсаткичларга мувофиқ стандартланган;

суоқ ва куруқ экстракт ҳамда биологик фаол кўшимчанинг турғунлиги узоқ муддатли табиий усулда аниқланган;

«Гепатит» суюқ экстракти, «Гепатен» биологик фаол кўшимчалари учун метъёрлий хужжатлар 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 кўшимчаларнинг сифатини белгилаш учун юқори самарали суоқлик хромоатографияси ва спектрофотометрия усуллари ёрдамида метъёрлари ишлаб чиқилганлиги ҳамда таҳлил усуллари чизиклилиқ, аниқлик, турғилиқ спецификлик ва кайтариувчанлик каби кўрсаткичлар бўйича валидацияланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Гепатит» суюқ экстракти, «Гепатен» куруқ экстракти ва «Гепатен» қобик билан қопланган таблеткалар иқтисодий жиҳатдан устун бўлган, безарар, самарали дори воситалар ва биологик фаол кўшимчалар 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» куруқ экстракти учун вақтинча фармакопое мақола лойиҳаси ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника ДУКга рўйхатдан 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 фармакопое мақоласининг тасдиқланиши жигар касалликларини даволаш учун дори воситалар ва биологик фаол кўшимчалар учун субстанция ишлаб чиқиш имконини беради;

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

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

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та қалқаро 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 тошган. 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 очиб берилган.

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

хамда таълаб олинган ўсимликлар хақида 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 хақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Қўп компонентли гепатопротектор воситасини ишлаб чиқиш ва ўрганиш» мавзусидаги учинчи боби суяқ ва курук 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	«Гепифит» суяқ экстракти	«Гепатен» курук экстракти
<i>Фаол моддалар</i>		
Қизилмия илдизи	6,6 г	33,3%
Далачой ўти	6,6 г	33,3%
Маккажўхори попути	6,6 г	33,3%
<i>Ёрдамчи моддалар</i>		
30% этил спирти	100 мл гача	-

2-жадвал

«Гепатен» таблеткалар таркиби

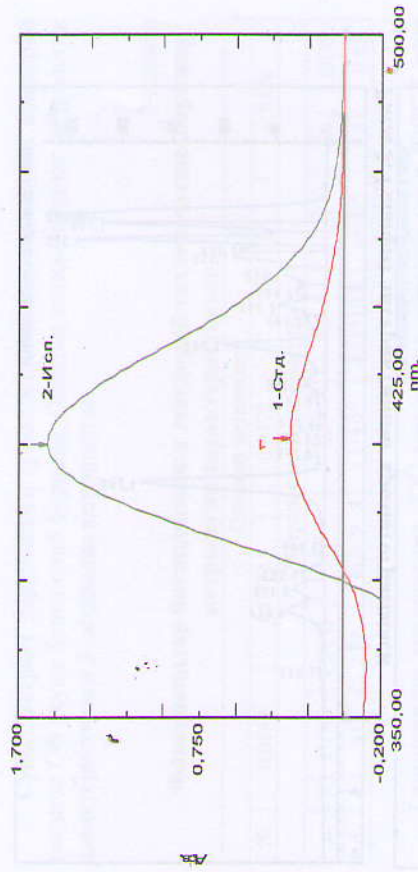
Таркиб	Микдори, мг
Курук экстракт	120
МКЦ	200
Картошка крахмали	19
Магния стеарат	1
Гидроксипропилцеллюлоза	16
Поливинилпирролидон	1,8
Тальк	0,8
Титана диоксид	1,4
Этил спирти 80%	д.к.

Суяқ экстракт «Гепифит» ва курук экстракт «Гепатен», ҳамда қобик билан қопланган «Гепатен» таблеткаларнинг олинган технологик схемалари, технологик босқичлари ва асосий жараён параметрлари ишлаб чиқилган.

Тўртинчи «Гепифит» суяқ экстрактини стандартлаш» мавзусидаги бобида суяқ экстракт таркибидаги биологик фаол моддалар (чинлиги), спирт микдори, курук қолдиқ, оғир металл микдори, микробиологик тозаллиги ва микродий таҳлил усуллари келтирилган.

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

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



Расм 1. Экстракт эритмаси ва кверцетин ишчи стандарт эритмасини АС₂ эритмаси билан ўзаро таъсирлашганидан кейинги ютилиш спектрлар. 1 – кверцетин эритмаси, 2 – текширилувчи намуна (экстракт).

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

хамда танлаб олинган ўсимликлар хақида қисқача маълумот келтирилган. Экстракция жараёнининг асосий қондалари ва стандартлаштиришда ёндашув кўрсатилган.

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

Диссертациянинг «Кўп компонентли гепатопротектор воситасини ишлаб чиқиш ва ўрганиш» мавзусидаги учинчи боби суяк ва курук 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» суяк экстракти	«Гепаген» курук 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%
	<i>Ёрдамчи моддалар</i>	
30% этил спирти	100 мл гача	-

2-жадвал

«Гепаген» таблеткалар таркиби

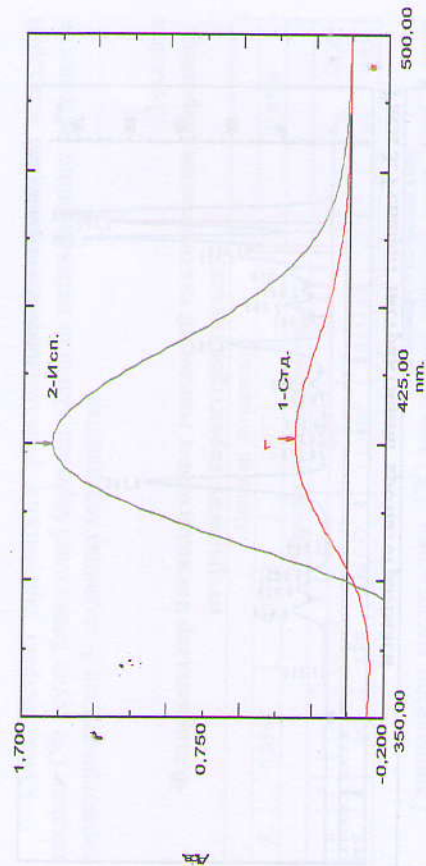
Таркиб	Микдори, мг
Курук экстракт	120
МКЦ	200
Қартошка крахмали	19
Магния стеарат	1
Гидроксипропилцеллюлоза	16
Поливинилпирролидон	1,8
Тальк	0,8
Титана диоксид	1,4
Этил спирти 80%	д.к.

Суяк экстракт «Гепафит» ва курук экстракт «Гепаген», ҳамда қобик билан қопланган «Гепаген» таблеткаларнинг олинган технологик схемалари, технологик босқичлари ва асосий жараён параметрлари ишлаб чиқилган.

Тўртинчи «Гепафит» суяк экстрактини стандартлаш» мавзусидаги бобида суяк экстракт таркибидаги биологик фаол моддалар (чинлиги), спирт микдори, курук қолдиқ, оғир металл микдори, микробиологик тозаллиги ва микдорий тахлил усуллари келтирилган.

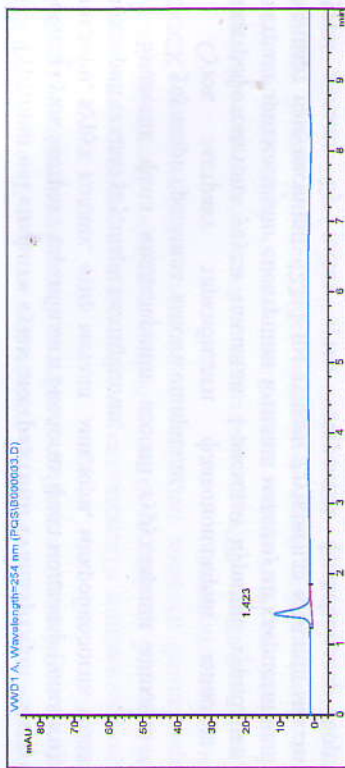
Биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳларини аниқлаш СФ ва ЮССХ усуллари ёрдамида амалга оширилди.

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

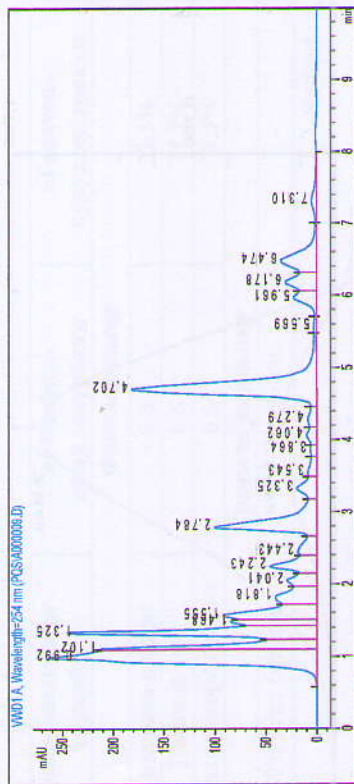


Расм 1. Экстракт эритмаси ва кверцетин ишчи стандарт эритмасини АС₂ эритмаси билан ўзаро таъсирлашгандан кейинги ютилиш спектрлар. 1 – кверцетин эритмаси, 2 – текширилувчи намуна (экстракт).

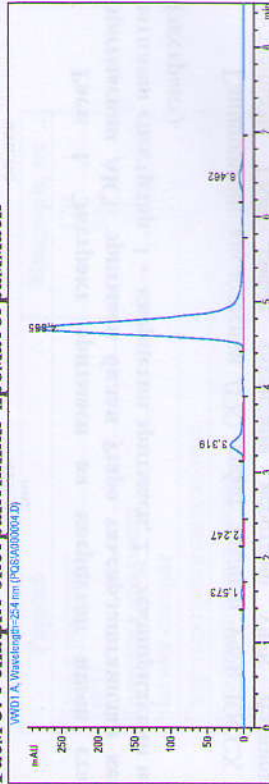
Глицерин кислотасини (ГК) сифат тахлили учун ЮССХ усули қўлланилди. ГКси сифат тахлилининг исботлаш учун текширилувчи намунанинг ушланиш вақти чўққиси билан ишчи стандарт намуна (ИСН) чўққиси солиштирилди. Ушланиш вақти ҳослиги 2 – 5 расмларда келтирилган.



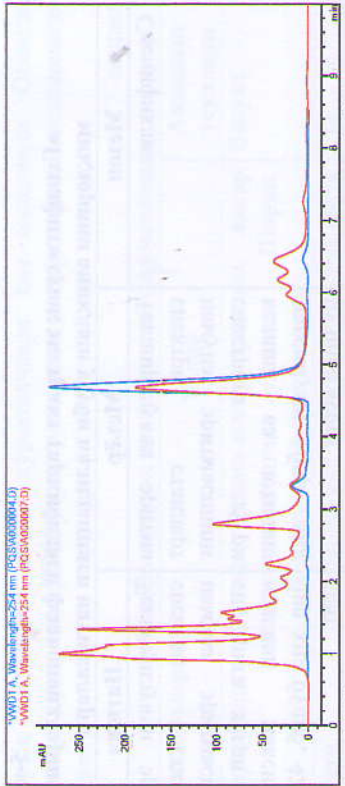
Расм 2. Эстрагент эритмасиннинг хроматограммаси.



Расм 3. Гепафит экстрактининг хроматограммаси



Расм 4. Глициррзин кислотасининг ишчи стандарт намунасининг хроматограммаси.



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

Суяқ экстракт таркибидagi флавоноидларнинг йиғиндиси микдорий таҳлили СФ усули билан олиб борилди. Олинган натижаларнинг метрологик харақтеристикаси 3- жадвалда келтирилган.

3-жадвал
Флавоноидлар йиғиндисининг микдорий таҳлил натижаларининг метрологик харақтеристикаси

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

Глициррзин кислотасини (ГК) микдорини аниқлаш учун ЮССХ усули билан олиб борилди. Олинган натижаларнинг метрологик харақтеристикаси 4 жадвалда келтирилган.

4-жадвал
Глициррзин кислотасининг микдорий таҳлил натижаларининг метрологик харақтеристикаси

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

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

«Гепифит» сууюк экстракт таркибидаги флавоноидларни
микродорини 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.
Чизиқлилиқ	Корреляция коэффициенти $ 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.

«Гепифит» сууюк экстракт таркибидаги ГК ни микродорини аниқлаш
услубини валидацияси натижалари

Мезон	Меъёр	Натижа
Спецификлик	Текширилувчи намуна эритмасининг ГК чўққисини ушланиш вақти ишчи стандарт эритмасининг ГК чўққисининг ушланиш вақтига мос келиши керак.	Текширилувчи намуна ГК чўққисини ушланиш вақти ишчи стандарт эритмасининг ГК чўққисининг ушланиш вақтига мос келади.
Чизиқлилиқ	Корреляция коэффициенти $ 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 микродорини 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).

«Гепифит» сууюк экстракти спецификацияси

Кўрсаткичларни номи	Талаб	Аниқлаш усуллари
Тасвирланиши	Тиник, қизил-жигар рангдан жигар ранггача бўлган сууюқлик. Ширин, хушбўй хидли, ёқимли таъмили.	Визуал
Чинлиги	Текширилувчи эритма УВ-спектри ишчи стандарт эритма УВ-спектрига тўғри келиши керак.	СФ
Оғир металлар	Текширилувчи намуна эритмасини хроматограммасида ГК нинг ушланиш вақти ГК нинг ишчи стандарт эритмасига мос келиши керак.	ЮССХ
Спирт миқдори	0,001% дан ошмаслиги керак	ДФ XI, нашр 1, 6.165
Микробиологик тозаллиги	25% дан кам эмас	ДФ XI, нашр 1, 6.26. ГСХ
Микродорий таҳлил	1 мл препаратда умумий бактериялар сонидан 10^4 , умумий замбуруғлар сонидан $2 \cdot 10^2$, 10^2 энтеробактериядан ва бошқа грамаңфий бактериялардан кўп бўлмаган миқдорда. 1 мл препаратда Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa ва Staphylococcus aureus бўлмаслиги лозим. 10 мл препаратда Salmonella бўлмаслиги керак.	ДФ XI 2 нашр 6.193 ўзгариш №2 12.10.2005 й.
	Флавоноидларнинг миқдори 0,05% дан кам бўлмаслиги керак.	СФ
	ГКнинг миқдори 0,35% дан кам бўлмаслиги керак.	ЮССХ

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

««Гепифит» сууюк экстракти ва қобик билан қолланган таблеткаларни стандартлаштириш» деб номланган 5-бобда куруқ экстракт

ва унинг асосида олинган таблеткаларнинг стандартизацияси келтирилган. Стандартиштириш учун юқорида келтирилган услублардан фойдаланилди. Суяқ экстракт таркибидagi биологик фаол моддаларни ДФ га мувофиқ СФ ва ЮССХ усуллар билан аниқланди. «Гепаген» курук экстракти ва таблеткалардаги флавоноидлар ва ГК микдорини аниқлаш услублари ишлаб чиқилди ва валидацияланди. МХга кириштиш мақсади билан «Гепаген» курук экстракти ва таблеткалар сифат меъёрлари аниқланди. Натижалар 8-13 жадвалларда келтирилган.

8-жадвал

Флавоноидлар йиғиндис микдорий таҳлил натижаларининг метрологик тавсифи

Курук экстрактни аниқлаш натижалари		Метрологик тавсифи	
X_i	0,1895	0,1930	0,1875
n	f	$P(\%)$	$t(P, f)$
5	4	95	2,78
			S^2
			\bar{X}
			S
			$\Delta \bar{X}$
			$\bar{\varepsilon}, \%$
			OSO
			1,41
			1,14
«Гепаген» таблеткалардаги флавоноидлар йиғиндис микдори			
X_i	0,1856	0,1890	0,1883
			0,1862
			0,1841
Метрологик тавсифи			
n	f	$P(\%)$	$t(P, f)$
5	4	95	2,78
			S^2
			\bar{X}
			S
			$\Delta \bar{X}$
			$\bar{\varepsilon}, \%$
			OSO
			1,34
			1,08

9-жадвал

Глицеринин кислотаси микдорий таҳлил натижаларининг метрологик тавсифи

Курук экстрактни аниқлаш натижалари		Метрологик тавсифи	
X_i	20 868,303	20 412,844	20 889,006
n	F	$P(\%)$	$t(P, f)$
5	4	95	2,78
			S^2
			\bar{X}
			S
			$\Delta \bar{X}$
			$\bar{\varepsilon}, \%$
			OSO
			1,95
			1,57
«Гепаген» таблеткалардаги ГКни микдори			
X_i	6 956,101	7 052,714	7 011,308
			6 907,795
			6 907,795
Метрологик тавсифи			
n	F	$P(\%)$	$t(P, f)$
5	4	95	2,78
			S^2
			\bar{X}
			S
			$\Delta \bar{X}$
			$\bar{\varepsilon}, \%$
			OSO
			1,14
			0,92

16

10-жадвал
«Гепаген» курук экстракт ва таблеткалар таркибидagi флавоноидлар йиғиндис микдорини аниқлаш услуби валидация натижалари

Мезон	Меъёр	Курук экстракт	«Гепаген» таблеткалар
Спецификлик	Текширилувчи эритма спектри стандарт намуна эритмасининг спектрига тўғри келиши ва ютилиш ютилиш максимуми бир хил бўлиши керак	Текширилувчи эритма спектри стандарт намуна эритмасининг спектрига тўғри келиши ва ютилиш максимуми бир хил бўлиб, 422 нм тенг.	Текширилувчи эритма спектри стандарт намуна эритмасининг спектрига тўғри келиши ва ютилиш максимуми бир хил бўлиб, 422 нм тенг.
Чизиқлилиқ	Корреляция коэффициенти $ r > 0,99$	$y = 0,00181x + 0,0118$ $R^2 = 0,99663$	$y = 0,0019x + 0,0013$ $R^2 = 0,9998$
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	$\pm 1,084\%$	$\pm 0,939\%$

11-жадвал

«Гепаген» курук экстракт ва таблеткалар таркибидagi ГК микдорини аниқлаш услуби валидация натижалари

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

17

Мезон	Меъёр	Куруқ экстракт	«Гератен» 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

«Гератен» куруқ 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
3	Оғир металлар	Текширилувчи наъмуна эритмасини хроматограммасыда ГК нинг ушланиш вақти ГК нинг ишчи стандарт эритмасига мос келиши керак.	ЮССХ
4	Куригандан кейинги масса йўқолиши	0,001% дан кўп эмас	ДФ Х1 нашр 1, б.165
5	Микробиологик тозаллиги	3,1% - 5,2% 1 г препаратда 10^4 умумий азроб бактериалар сонидан, $2 \cdot 10^2$ умумий замбуруғлар сонидан, 10^2 энтеробактериялар сонидан ва бошқа грамманфий бактериалардан кўп бўлмаган тонфа холда. Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus ва Salmonella бўлмаслиги керак.	ДФ Х1 нашр 1, с.176 ДФ Х1 2 нашр 6.193 Ўзгартириш №2 2005 йил 3.2.
6	Микдорий таҳлил	Флавоноидларнинг микдори 0,45% кам бўлмаслиги керак.	СФ

18

ГК микдори 3,15% кам	ЮССХ
бўлмаслиги керак.	

13-жадвал

«Гератен» таблеткаси спецификацияси

№	Кўрсаткичларни номи	Талаб	Аниқлаш усуллари
1	Тасвирланиши	Юмалоқ, икки томонлама кабарик юзаси текис оқ ёки кулранг-оқ таблеткалар	Визуал
2	Чинлиги	Текширилувчи эритма УБ- спектри ишчи стандарт эритма УБ-спектрига тўғри келиши керак.	СФ
3	Таблеткаларнинг ўртача оғирлиги	Текширилувчи намуна эритмасини хроматограммасыда ГК нинг ушланиш вақти ГК нинг ишчи стандарт эритмасига мос келиши керак.	ЮССХ
4	Парчаланиши	Таблеткаларнинг ўртача оғирлиги 360 мг бўлиши керак. Ўртача оғирликдан оғиши чегарасида бўлиши керак.	Гравиметрик
5	Микробиологик тозаллиги	20 дақиқадан кўп эмас.	Парчаланиш тести
6	Микдорий таҳлил	1,0 г препаратда азроб бактериаларнинг умумий сонидан 1000 дан, умумий замбуруғлар 100 дан ошмаган холда бўлиши, ҳамда Escherichia coli. бўлмаслиги лозим.	ДФ Х1 2 нашр 6.193
		Флавоноидларнинг микдори 0,15% дан кам бўлмаслиги керак.	СФ
		ГК микдори 1,05% кам бўлмаслиги керак.	ЮССХ

Куруқ экстракт ва таблеткаларнинг яроқлилик мuddати аниқланиб, 2 йил
деб белгиланди.

Куруқ экстракт ва таблеткаларнинг барқарорлигини ўрганиш ва
яроқлилик мuddатини белгилаш учун табиий шaroитда узок мuddат давомида
сақлаш усули буйича амалга оширилди. Бунинг учун таблеткалар куруқ,
коронги жойда, тўк сарик рангли тикинлар билан беркитилган шиша
идишларда хона хароратида сақланди. Сифатини назорат қилиш сақлаш

19

вакцинин ҳар 6 ойда асосий кўрсаткичларини аниқлаш билан олиб борилди.
Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, узок муддатли сақлаш шароитида
барҳарорлик 2 йил сақланиб туради.

ХУЛОСАЛАР

1. Назарий ва амалий тадқиқотлар асосида Ўзбекистон фармацевтика бозори ўрганилиб, гепатопротектор воситалар ассортиментни таҳлил қилиниб, ўсимликлардан олинадиган дори препаратларга бўлган талаб ва улар асосида замонавий дори препаратларни яратиш объеклари белгиланди.
2. Йил маротоба тешик далачай, маккажўҳори 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 микдорини аниқлашнинг спектрофотометрия ва юқори самарали суюқлик хроматография усуллари олинган натижалар бўйича валидацияланди ва таклиф қилинди.
4. «Гепифит» суюқ экстракти ва «Гепатен» қуруқ экстрактини белгиланган талаблар асосида стандартлаштириш усуллари таклиф этилди ҳамда таблетка кўринишидаги биологик фаол қўшимчаларнинг сифат меъёрлари белгиланди.
5. «Гепифит» 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.

МУХИТДИНОВА КАМИЛА ШАҲХМЕТОВНА

РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО
СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (РФД) ПО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ НАУКАМ

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В-2019.4.PHD/Fat57.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель:

Убайдуллаев Кудратилла Асатиллаевич
кандидат химических наук, профессор

Официальные оппоненты

Урманова Флора Фаридовна
доктор фармацевтических наук, профессор

Ишпопов Собир Зарипович

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 «16» мая 2021 г в 11 часов на заседании Научного совета ДСс.04/30.12.2019. Фаг.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@phatmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 11) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «24» апреля 2021 года
(Регистр протокола № 11 от «24» апреля 2021 года)



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 правильности, специфичности, 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 высокотехнологичных 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...". 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.Халмагов, Т.П.Пулагова, С.И.Искандаров, Х.У. Алиев, А.Я.Ибрагимов, Х.М.Комилов, Ф.Ф.Урманова, С.Н.Аминов, У.М.Азизов, А.К.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.Astrani, 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.Убева, 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 «Гепафит», 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 «Гепафит», 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 «Гепафит» 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 «Гепифит» 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 «Гепифит», 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 субстанции для производства лекарственных средств и биологически активных добавок для лечения заболеваний печени; утверждены Технические Условия (ТУ 25368758-001:2017) на биологически активную добавку «Гепифит», 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 (ТУ 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, 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 представлены в таблице №1 и 2.

Таблица 1

Составы полученных экстрактов		Сухой экстракт «Гепатен»
Состав композиции	Жидкий экстракт «Гепифит»	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%
<i>Вспомогательные вещества</i>		
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
Поливинилпирролон	1,8
Тальк	0,8
Титана диоксид	1,4
Спирт этиловый 80%	д.к.

Разработаны принципиальные технологические схемы получения жидкого экстракта «Гепифит» 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 экстракта жидкого экстракта совпадает с максимумом поглощения рабочего стандартного образца кверцетина при длине волны 422 ± 1 нм. Данное обстоятельство доказывает присутствие флавоноидов в жидком экстракте.

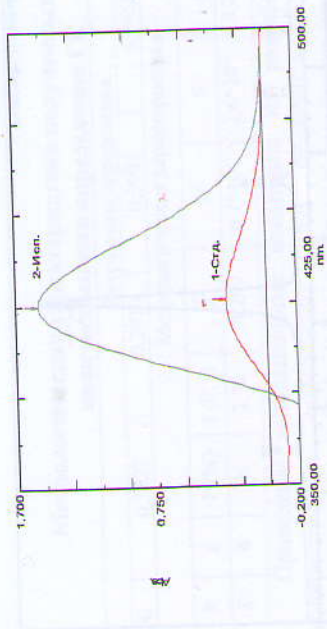
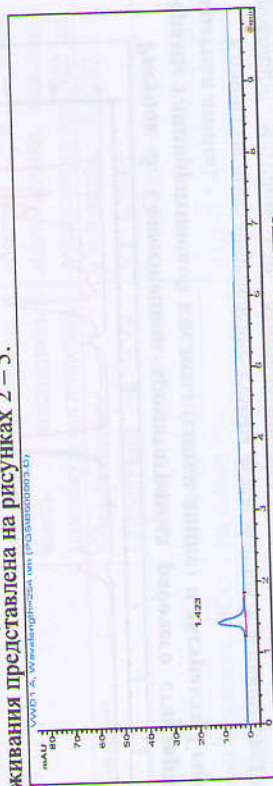
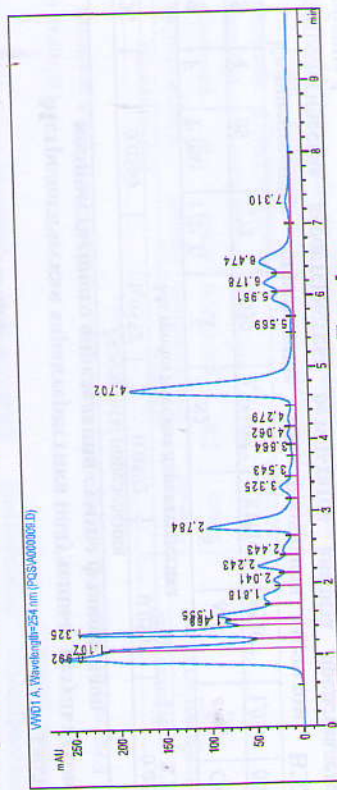


Рис. 1. Спектры поглощения раствора экстракта и раствора стандартного образца кверцетина после взаимодействия с раствором $AlCl_3$. 1 – раствор кверцетина, 2 – испытуемый образец (экстракт).

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.



Рисунки 2. Хроматограмма раствора экстракта.



Рисунки 3. Хроматограмма экстракта Гепифит.

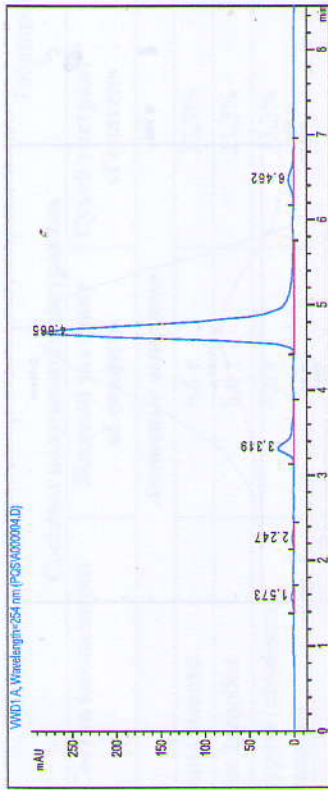


Рисунок 4. Хромотограмма рабочего стандартного образца глицирризиновой кислоты.

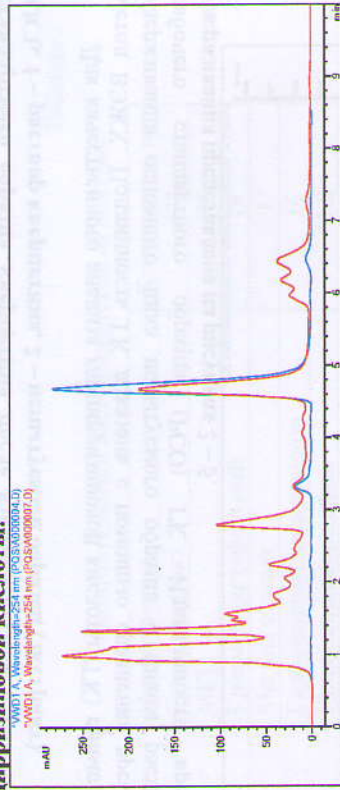


Рисунок 5. Совмещенная хромотограмма рабочего стандартного образца глицирризиновой кислоты (синяя линия) и экстракта Гепифит (красная линия).

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}	S	$\Delta \bar{X}$
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.

Таблица 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	$\Delta \bar{X}$
5	4	95	2,78	0,299	$6,7 \cdot 10^{-6}$	$3,2 \cdot 10^{-3}$
						$1,07$
						$0,87$

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

Таблица 5
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 имеет 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.

Таблица 6

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

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

Наименование показателей	Требования	Методы контроля
Описание	Жидкость от прозрачного до опалесцирующей консистенции, 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. Время удерживания пика ГК на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков ГК на хроматограмме раствора рабочих стандартных образцов. Не более 0,001%	СФ
Тяжелые металлы	Не менее 25%	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 «Гепатит» по способу долгосрочного хранения в естественных условиях. Опыты показали, что при хранении в естественных условиях жидкий экстракт «Гепатит» 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				
n	f	P (%)	t (P, f)	Метрологическая характеристика					
				\bar{X}	S ²	S			
5	4	95	2,78	0,191	$4,7 \cdot 10^{-6}$	$2,17 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\epsilon}, \%$	ОСО
							$2,7 \cdot 10^{-3}$	1,41	1,14
Результаты содержания суммы флавоноидов таблеток «Гепатен»									
X_i	0,1856	0,1890	0,1883	0,1862	0,1841				
n	f	P (%)	t (P, f)	Метрологическая характеристика					
				\bar{X}	S ²	S			
5	4	95	2,78	0,187	$4,04 \cdot 10^{-6}$	$2,01 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\epsilon}, \%$	ОСО
							$2,5 \cdot 10^{-3}$	1,34	1,08

Таблица 9
Метрологическая характеристика полученных результатов количественного определения ГК

Результаты определения сухого экстракта		20 868,303		20 412,844		20 889,006		20 392,142	
Метрологическая характеристика									
n	f	P (%)	t (P, f)	\bar{X}	S	S ²	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	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	S ²	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	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 имеет 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$	$y = 0,00181x + 0,0118$ $R^2 = 0,99663$	$y = 0,0019x + 0,0013$ $R^2 = 0,9998$
Диапазон	$\pm 20\%$ 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%	$\pm 1,084\%$	$\pm 0,939\%$

Таблица 11
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 соответствует времени удерживания пика ГК раствора стандартного образца	Время удерживания пика раствора испытуемого образца соответствует 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	$\pm 20\%$ заявленного значения содержания	от 8,91% до 0,57%	от 0,1858 до 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. Время удерживания пика ГК на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков ГК на хроматограмме рабочих стандартных образцов. Не более 0,001%	СФ
3	Тяжелые металлы	Не более 0,001%	ВЭЖХ
4	Потеря в массе при высушивании	3,1% - 5,2%	ГФ XI изд, вып.1, с.165
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 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%. Содержание ГК должно быть не менее 3,15%.	СФ 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. Время удерживания пика ГК на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков ГК на хроматограмме рабочих стандартных образцов.	СФ
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 распадаемость
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%. Содержание ГК должно быть не менее 1,05%.	СФ 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 промежуток 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 методов.
4. Предложены методы стандартизации жидкого экстракта «Гепалфит» и сухого экстракта «Гепатен» на основании установленных требований и определены качественные нормы биологически активных добавок в форме таблеток.
5. Для биологически активных добавок «Гепалфит» и «Гепатен» утверждены Технологические условия (ТУ 25368758-001:2017, ТУ 25368758-001:2018) и Технологические инструкции (ТИ 25368758-001:2017, ТИ 25368758-001:2018), также получены разрешения для производства

MUKHITDINOVA KAMILA SHAYANMETOVNA

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

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.ziynet.uz

Scientific director:

Ubaydullaev Quadratilla 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

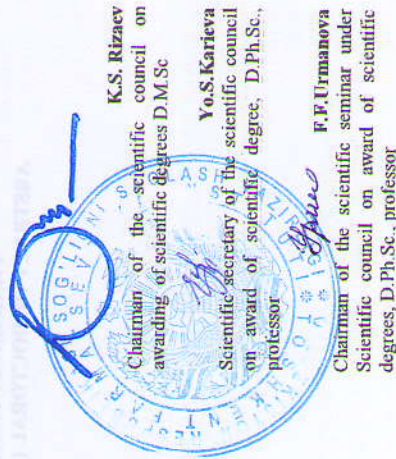
Leading organization:

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 "14" may 2021 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 № 18). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

Abstract of dissertation sent out on "24" april 2021.
(mailing report № 18 on 24.04.2021)



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 «Hepaplyt», 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 «Hepaplyt», 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 «Gepaplyt» 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 pharmacopoeial 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 «Gepaplyt» 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 Международ. 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 Международ. 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 соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истикболлар. – Тошкент, 2019. -С.207-208.
7. К.Ш. Мухитдинова, С.А. Мухитдинов. Определение тяжелых металлов в бад «Гепифит». //Актуальные проблемы химии природных соединений. Программа и тезисы научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию академika 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 Международ. 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 конференцияси. -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

Бичими: 84x60 1/16. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи: 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.