

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ТИЛЛАЕВА УМИДА МАХМУДЖОНОВНА

ФЕНИЛГЛИОКСИЛ КИСЛОТА ХОСИЛАЛАРИНИНГ
КОМБИНИРЛАНГАН ТАЪСИРЛИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ
СИФАТИНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШ ВА СТАНДАРТЛАШТИРИШНИ
ИШЛАБ ЧИҚИШДА МЕТОДОЛОГИК ЁНДОШУВ

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2021

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Тиллаева Умида Махмуджановна

Фенилглиоксил кислота хосилаларининг комбинирланган таъсирли дори воситаларининг сифатини назорат қилиш ва стандартлаштиришни ишлаб чиқишда методологик ёндошув 3

Тиллаева Умида Махмуджановна

Методологический подход к разработке контроля качества и стандартизация лекарственных средств комбинированного действия производных фенилглиоксиловой кислоты..... 29

Tillaeva Umida Maxmudjanovna

Methodological approach to the development of quality control and standardization of drugs with combined action containing phenylglyoxylic acid derivatives..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ТИЛЛАЕВА УМИДА МАХМУДЖОНОВНА

ФЕНИЛГЛИОКСИЛ КИСЛОТА ХОСИЛАЛАРИНИНГ
КОМБИНИРЛАНГАН ТАЪСИРЛИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ
СИФАТИНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШ ВА СТАНДАРТЛАШТИРИШНИ
ИШЛАБ ЧИҚИШДА МЕТОДОЛОГИК ЁНДОШУВ

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.DSc/Fag.29 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Илмий маслаҳатчи: Ризаев Камал Саидқабарович
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар: Урманова Флюра Фаридовна
фармацевтика фанлар доктори, профессор

Тўлаганов Абдуқодир Абдурахмонович
фармацевтика фанлар доктори, профессор

Сунг-О Ха
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: Жанубий Қозоғистон тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Fag.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «3» декабр соат 14.00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz.

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (25 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2021 йил «14» ноябр кuni тарқатилди.
(2021 йил «14» ноябр даги 25 рақамли реестр баённомаси).



А.Ф.Дусматов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси ўринбосари, фарм.ф.д.

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотлари кўра ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ) қўлланилиш даражаси бўйича антибиотиклардан кейин 2 ўринни эгаллайди: дунё аҳолисининг тахминан 20-30% ушбу гуруҳ препаратларини доимий равишда қабул қиладилар. Шунинг учун минимал ножўя таъсирга эга бўлган узоқ муддатли таъсир қилувчи янги авлод юқори самарали дори воситаларини ишлаб чиқиш, мукаммал комбинацияларни тавсия этиш, уларни стандартлаш, сифатини баҳолаш, фармакотерапевтик фаоллигини исботлаш муҳим аҳамиятга эга.

Дунёда кимёвий синтез йўли билан олинган ностероид яллиғланишга қарши препаратларни самарали дори шакллари ишлаб чиқиш, сифатини ва хавфсизлигини таъминлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, ядро-магнитли резонанс усулини қўллаган ҳолда дори моддасининг структурасини аниқлаш, терапевтик фаоллигини ошириш мақсадида комбинирланган дори воситаларини яратиш, стандартлашнинг янги физик-кимёвий усулларини ишлаб чиқиш, ушбу усулларнинг валидациясини амалга оширишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда аҳолига кафолатланган ва сифатли тиббий ёрдамни кўрсатиш, турли терапевтик гуруҳларга мансуб оригинал дори воситалар ассортиментини кенгайтириш, уларни ҳалқаро талабларга мос эканлигини исботлаш бўйича муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассасаларини арзон, самарали ҳамда сифатли дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича долзарб масалалар белгилаб берилган. Бу борада, ностероид яллиғланишга қарши таъсирга эга янги фаол субстанцияларни яратиш мақсадида юқори реакцион қобилятга эга бирикмаларни излаш, уларни кимёвий тузилишини аниқлаш, сифат меъёрларини ҳалқаро талабларга мувофиқ белгилаш ҳамда стандартлаштириш, маҳаллий ишлаб чиқариш корхоналарига жорий қилиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ–3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2020 йил 27 мартдаги ПҚ-4662-сон «Аҳолининг дори воситалари, тиббий буюмлар, тиббий техника ва энг зарур товарларга бўлган эҳтиёжини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ–5707-сон «2019-2021 йилларда

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

республиканинг фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги фармони ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотларнинг шархи². Мажмуавий дори воситаларини ишлаб чиқиш, уларни стандартлашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари жумладан, Institute of Pharmaceutical Science (Хиндистон), Cyberjaya University College of Medical Sciences (Малайзия), University of Alberta (Канада), Helwan University (Миср), Riga Stradins University (Латвия), University of Szeged (Венгрия), Yonsei University (Жанубий Корея), University of Groningen (Голландия), Kingston University (Буюк Британия), Dublin Institute of Technology (Ирландия), University of Saskatchewan (Канада), Fanshawe College (Канада), National University of Singapore (Сингапур), University of Auckland (Янги Зеландия), Griffith University (Австралия), Пятигорск Давлат фармацевтик академияси, Самара Давлат тиббиёт институтида (Россия Федерацияси) олиб борилмоқда.

Яллиғланишга қарши препаратларни яратиш, уларни турли комбинацияларни ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш ва стандартлашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: ностероид яллиғланишга қарши юмшоқ дори турларини яратишда илмий асосланган асосни тавсия этиш, сифат назоратини амалга ошириш, фаол моддалар ва асосни мутаносиблигини белгилаш (Institute of Pharmaceutical Science, Хиндистон); пироксикам шамчаларининг таркиби таклиф этилган ҳамда уларнинг сифат меъёрлари белгиланган (Cyberjaya University College of Medical Sciences, Малайзия); кам ульцерогенликка эга ностероид дориолди воситалари синтезланган (University of Alberta, Канада); яллиғланишга қарши таъсирга эга дори моддалар микросфераларидан ректал қўллашга мўлжалланган юмшоқ дори шакллари ишлаб чиқилган (Helwan University, Миср); ностероид яллиғланишга қарши воситалар ҳамда бошқа фармакотерапевтик таъсирга эга моддалар билан композициялар тузилиб, уларнинг ўзаро таъсири ўзгарган (Riga Stradins University, Латвия); НЯҚВнинг нанозаррачаларидан ринологик дори препаратлари яратилган (University of Szeged, Венгрия); хроматографик усуллар яллиғланишга қарши

² Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шархи www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, mntk.ru, www.retinajournal.com, www.djo.harvard.edu, webofscience.com, www.pubmed.com, www.elsevier.com, www.pediatrics.org, www.oxfordjournals.org ва бошқа манбалар асосида шакллантирилган

препаратлар таҳлилида қўлланилган (Пятигорск Давлат фармацевтик академияси, Россия Федерацияси); бу гуруҳ дори воситаларни таҳлилида қўлланиладиган аналитик усуллар валидацияланган (Самара Давлат тиббиёт институти, Россия Федерацияси).

Дунёда мажмуавий дори воситаларни ишлаб чиқиш, сифат назорати ва стандартлаш усулларини яратиш бўйича қатор, жумладан куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: яллиғланишга қарши воситаларнинг мақсадли синтезини амалга оширишда истиқболли кимёвий бирикмаларнинг янги синфларини, айниқса α -кетокислоталарни ишлаб чиқиш, аналитик усулларни валидация қилиш, замонавий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилиш даражаси. Хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан яққол фармакологик фаолликка эга бўлган янги мажмуавий дори воситаларини турли шаклларда ишлаб чиқиш, сифат ва миқдорий таҳлил усуллари яратиш, ушбу усулларни валидациялаш бўйича илмий тадқиқотлар ўтказилган.

Дунё миқёсида олиб борилаётган ностероид яллиғланишга қарши субстанцияларни синтез қилиш, молекулаларнинг кимёвий тузилишини аниқлаш, улардан дори препаратларни яратиш бўйича В. VanOvermeire, I. Pollens, I. S. Hartman, A. H. Buzstein, K. M. Fisher, M. L. McPherson, C. A. Roby, H. C. Ansel, N. G. Popovich, L. V. Allen, S. Berko, D. M. Biyani, P. Ranjan, A. Chandzeshekhhar, S. S. Dalvi, K. C. Gupta, S. M. Pohujani, S. Janicki, M. Sznitowska, W. Zebrowska, C. A. Paterson, D. Jacobs, Э. Ф. Степанова, Н. Н. Старкова, Т. А. Панкрушева, С. В. Овсиенко, С. М. Мизеева, О. А. Ватанская илмий тадқиқотларини таъкидлаш лозим.

Ностероид яллиғланишга қарши препаратларни яратиш, стандартлаш, фармакологик фаоллигини белгилаш бўйича У. М. Азизов, Г. У. Тиллаева, Ё. С. Кариева, А. А. Тўлаганов, Н. П. Абдувоситова ва Х. Г. Ғаниеваларнинг илмий тадқиқот ишлари аҳамиятга лойиқ.

Мазкур диссертация тадқиқоти фенилглиоксил кислота ҳосилаларининг комбинирланган таъсирли дори воситаларининг юмшоқ шакллари сифатини назорат қилиш ва стандартлаштиришни ишлаб чиқишда методологик ёндошувни яратиш, қўлланилган таҳлил усулларини валидациялаш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

Тадқиқотнинг мақсади юмшоқ дори шаклларидаги (геллар, шамчалар) фенилглиоксил кислотаси ҳосилаларининг (фенсулгал, бензкетозон) мажмуавий таъсирга эга дори воситаларининг сифат назорати ва стандартлашни илмий ва методологик ёндошишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифаси:

адабиёт маълумотлари ва шахсий тадқиқотлардан фойдаланиб субстанцияларнинг молекуляр ва кристаллик структураси, ҳамда физик-кимёвий, технологик хусусиятларини аниқлаш;

тиббиёт ва фармацевтика амалиётига янги фаол биологик таъсирга эга бўлган молекулаларни очиш ва олиш имкониятидан фойдаланиш мақсадида

фенсулгал ва бенкетозон субстанцияларининг кўрсаткичларини аниқлаш учун рентгеноструктур ва спектроскопик (^1H и ^{13}C) таҳлил усулларини қўллаш;

микросталларни олиш ва уларнинг молекуляр ва кристаллик тузилишини аниқлаш;

замонавий ва кенг қўлланиладиган физик-кимёвий усулларни қўллаш ёрдамида фенсулгал ва бенкетозон субстанцияларининг фармакопёявий таҳлили усулларини такомиллаштириш, модернизациялаш ва унификациялаш;

илк бор олинган, мажмуавий таъсирга эга бўлган бир ва кўп компонентли дори шакллари миқдорини аниқлашнинг ишлаб чиқилган усулларини синовдан ўтказиш ва унификациялаш;

ишлаб чиқилган дори воситаларни маҳаллий фармацевтик корхоналарга жорий қилиш мақсадида, меъёрий ҳужжатлар тўпламини ишлаб чиқиш учун идентификация, миқдорий таҳлил, стандартлаш ва валидациялашнинг илмий-асосланган мезонларни белгилаш;

клиникагача бўлган фармакологик синовларни ўтказиш ва биофармацевтик нуқтаи назардан фенсулгал ва бенкетазоннинг ишлаб чиқилган дори воситаларини баҳолаш, биологик фаоллиги ва безарарлигини исботлаш;

фенсулгал ва бенкетозон субстанцияларига, шунингдек уларни сақловчи ва цетиризин билан комбинациясидаги гел шаклларида меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқиб, қайд қилиш ва тиббиёт амалиётида ишлатишга рухсат олиш учун, ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК га тақдим қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида фенилглиоксил кислота хосилалари бўлган фенсулгал ва бенкетазон субстанциялари, папаянинг ер устки қисмининг ферментатив экстрактлари, цетиризин гидрохлорид субстанцияси, чаканда мойи олинган.

Тадқиқотнинг предметини фенсулгал ва бенкетозон субстанцияларининг кимёвий структурасини аниқлаш, ушбу моддалар ҳамда улар асосидаги дори шакллари (геллар, шамчалар) «туташ» стандартлаш, сифат меъёрларини белгилаш, фармакологик фаоллигини исботлаш, тиббиёт амалиётига татбиқ этишни ташкил қилиш.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда спектрал ва хроматографик усуллар (ВЭЖХ), рентгеноструктур таҳлил, ядро магнит резонанс ва протон магнит резонанс спектроскопик усуллари, фармакологик ва микробиологик усуллардан фойдаланилган ҳамда таҳлил усулларининг валидацияси ICH (International Council for Harmonisation) Topic Q 2 (R1) «Validation of Analytical Procedures Text and Methodology» тавсияларига мувофиқ ўтказилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйдагилардан иборат:

янги фаол биологик таъсирга эга бўлган молекулаларни яратиш мақсадида фенсулгал ва бенкетозон субстанцияларининг кўрсаткичларини

аниқлаш учун рентгеноструктур ва спектроскопик (^1H и ^{13}C) таҳлил усуллари ишлаб чиқилган;

илк бор бензкетозонни олинган монокристаллининг молекуляр ва кристаллик структураси рентгеноструктур таҳлил усули ёрдамида экспериментал ва назарий аниқланган;

фенилглиоксил кислота хосилалари (фенсулгал ва бензкетозон) асосидаги дори препаратларини ҳамда уларнинг мўътадил дори шаклларини «туташ» стандартизация усулларини қўллаш орқали сифатини назорат қилишнинг ягона методологик ва илмий асосланган ёндошуви ишлаб чиқилган;

шамча асосларининг мажмуавий таъсирли фаол моддаларга нисбатан дори шаклидаги индифференлиги исботланган;

фенсулгал ва бензкетозоннинг антигистамин препарати цетиризин билан гел дори шаклидаги комбинацияси мақсадга мувофиқлиги асосланган;

фенсулгалнинг цетиризин ҳамда чаканда мойи билан, шу билан бирга бензкетозоннинг папайя (ер устки қисми) билан шамча дори шаклларидаги комбинацияси мақсадга мувофиқлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилардан иборат:

ишлаб чиқилган геллар ва шамчаларда фенсулгалнинг цетиризин билан мажмуасининг яллиғланиш ва микробларга қарши ҳамда антигистамин таъсир даражаси аниқланган;

фенсулгал 3% гели, «Фензин» гели ҳамда бензкетозон гелининг махсус фармакологик фаоллиги ва безарарлиги исботланган;

фенсулгал, «Фензин-об» ва бензпап шамчаларининг яроқлилиқ муддатлари ва сақланиш шароитлари белгиланган;

фенсулгал ва бензкетозон субстанцияларини ишлаб чиқариш технологияси асосида саноат регламенти тасдиқланган;

фенсулгал ва бензкетозон субстанциялари, фенсулгал 3% гели ва «Фензин» комбинирланган гел учун меъёрий ҳужжатлар тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган натижалар экспериментал материалнинг етарли миқдорда бажарилганлиги, замонавий физик-кимёвий, фармакологик ва клиник усуллар асосида олиб борилганлиги билан тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида синовдан ўтган.

Тадқиқотнинг натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти яллиғланишга қарши, антигистамин ва антимиқроб таъсири ҳамда иқтисодий самарадорлиги бўйича импорт қилинаётган дори воситалардан кам бўлмаган субстанция, гел ва шамчаларнинг сифатини белгилаш учун ядро резонанс ҳамда протон резонанс спектроскопик таҳлил усуллари ёрдамида меъёрлар ишлаб чиқилганлиги, ушбу усуллар валидацияланганлиги ҳамда халқаро стандартлар билан уйғунлаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти фенсулгал ва бензкетозон субстанциялари ҳамда улар асосидаги бир- ва кўп компонентли дори

воситаларининг меъёрий ҳужжатлари тасдиқланганлиги, улар тиббиёт амалиётига тавсия қилиниб, саноатда ишлаб чиқаришга татбиқ этилганлиги ва аҳоли эҳтиёжини қондириши билан изоҳланади. Ушбу субстанциялар ва препаратлар импорт ўрнини босувчи дори воситалар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиш. Фенилглиоксил кислота хосилаларининг комбинирланган таъсирли дори воситаларининг сифатини назорат қилиш ва стандартлаштиришни ишлаб чиқишда методологик ёндошув бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Фенсулқал субстанцияси учун фармакопоя мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (ФМ 42 Ўз–0185-2020) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, №DV/M.03587/10/20). Натижада, маҳаллий фенилглиоксил кислота хосиласи бўлган дори субстанциясини ишлаб чиқариш имконини берган;

Бензкетозон субстанцияси учун фармакопоя мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (ФМ 42 Ўз–0850-2020) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, №DV/M.03588/10/20). Натижада, маҳаллий ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларни яратиш учун субстанция ишлаб чиқариш имконини берган;

Фенсулқал сиртга қўллаш учун 3% гели учун корхона фармакопоя мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Ўз–25290387-4563-2021) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, №DV/M.03820/06/21). Натижада, маҳаллий ностероид яллиғланишга қарши дори воситалар ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

«Фензин» сиртга қўллаш учун комбинирланган гели учун корхона фармакопоя мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Ўз–25290387-4562-2021) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, №DV/M.03934/10/21). Натижада, ностероид яллиғланишга қарши ҳамда антиаллергик таъсирли юмшоқ дори шаклдаги препаратлар ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

монокристалл кўринишидаги бензкетозон кислотаси моногидратининг кристаллографик маълумотлари Кембридж кристаллографик маълумотлар Марказида депонирланган (депонент, № 2089586, 12.06.21 й.) ҳамда халқаро маълумотлар базасига киритилган ([http://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/cds-system / components/cds/](http://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/cds-system/components/cds/)). Натижада, янги биологик фаол аналогик таъсирга эга моддаларни синтез қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори (DSc) илмий даражасини олиш учун асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та илмий мақола, жумладан 5 таси республика ва 11 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, етти боб, хулосалар, адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

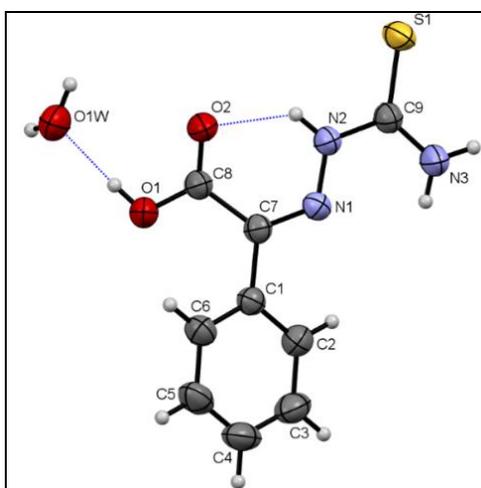
Киришда ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва талаб қилиниши асосланган, мақсад ва вазифалар, тадқиқотнинг объекти ва предмети аниқланган, ишнинг Ўзбекистон Республикаси фани ва технологияларни ривожланишининг муҳим йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, текширишларнинг натижалари амалий фаолиятга жорий қилингани, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг структураси бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Тиббиёт амалиётида ностероид яллиғланишга қарши ва фермент препаратларни ривожлантиришнинг аҳамияти ва истиқболлари**» да 4 бобдан ташкил топган адабиётлар умумий кўриниши берилган, унда муаммонинг хозирги ҳолати ҳақида маълумотлар келтирилган. Янги дори воситаларининг сифат назорати ва стандартлаш масалаларига бағишланган адабиёт манбаларининг таҳлилни кенг манзараси берилган Юмшоқ дори шакллари ва мажмуавий дори воситаларини стандартлашнинг асосий аспекти берилган. Бобда маҳаллий ва хорижий олимларнинг замонавий илмий текширишларининг натижалари батафсил баён қилинган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Ўзбекистон Республикасида дори шакллари ва дори воситалари гуруҳларининг талаб қилиниши тадқиқотлари натижалари**»да юмшоқ дори воситаларнинг, шунингдек яллиғланишга қарши, антигистамин ва фермент препаратлар гуруҳидан бўлган воситаларнинг структураланган контент-таҳлилининг натижалари келтирилган. Ишлаб чиқарувчи мамлакатлар ва фармацевтика бозоридаги уларнинг улушига қараб бўлиш асосида, ДВ ва ДШ структураланган контент-таҳлили ўтказилган контент-таҳлилни ўтказишда маълумотнинг асосий манбаи Ўзбекистон Республикасининг ДВ, тиббий буйюм (ТБ) ва тиббий техника (ТТ) Давлат Реестри ҳисобланади.

Учинчи боб «Текширилаётган препаратларнинг характеристикаси ва кимёвий тузилишини ўрганиш» да кўрилатган моддаларнинг кристаллик структурасини ўрганиш, квантохимик ҳисобнинг, шунингдек ^1H ва ^{13}C ЯМР спектроскопик усуллари ишлатиш билан фенсулгал ва бензкетозоннинг кимёвий структурасини ўрганишнинг натижалари келтирилган.

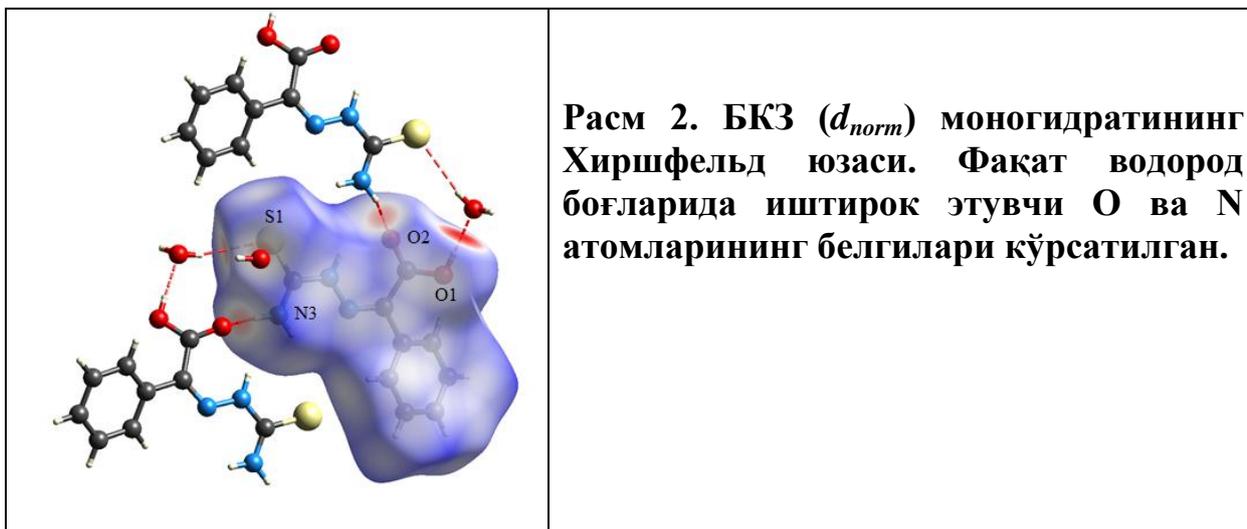
Кристаллик структурани аниқлаш учун маълумотлар Oxford Diffraction Xcalibur-RCCD (CuK α -нурланиш, $\lambda=1,54184$, режим ω -сканерлаш, графитли монохроматор 293K да). Структура SHELXS-97 ва SHELXL-97 дастурлар пакетларини ишлатиш билан расшифровка қилинган ва сканерланган. Водород атомлари ҳисобланган ҳолатга киритилган ва изотроп иссиқлик параметрлар билан чекланган. Молекуляр расмлар MERCURY дастурлар пакети ёрдамида туширилган.



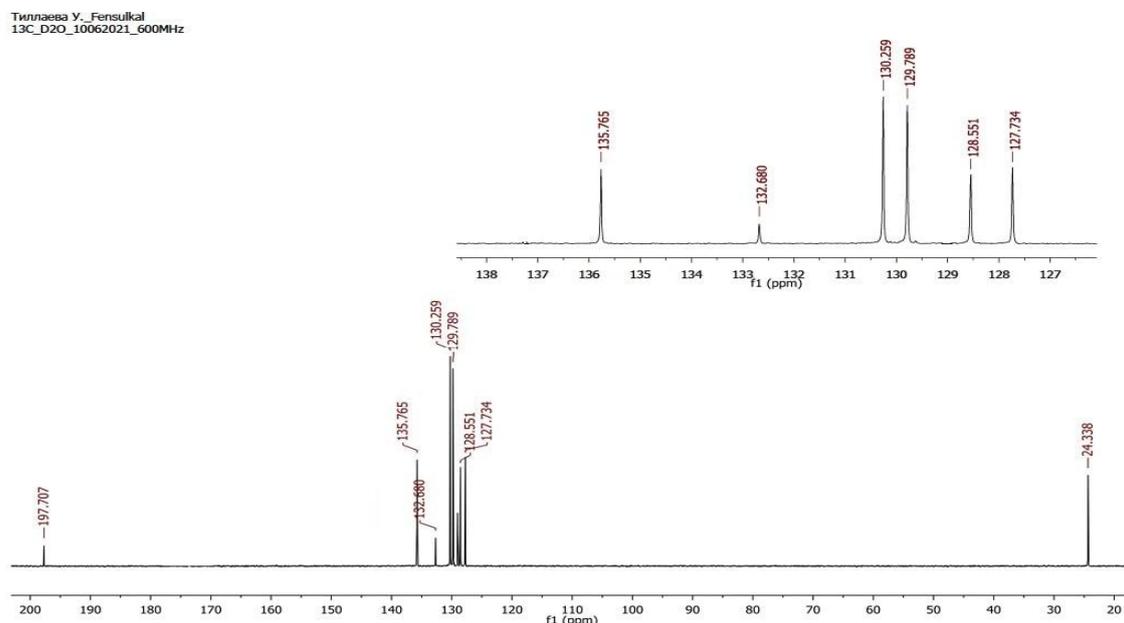
Расм 1. Асосий водород атомларнинг белги билан кўрсатилган ассиметрик бирлигининг кўриниши (эллипсоидлар эҳтимоллик даражасига эга).

Кристаллик маълумотлар Кембридж кристаллографик маълумотлари марказида депонентланган (№2089586 12.06.2021 й.дан). Хиршфельд юзалари ва улар билан боғлиқ бўлган бармоқлар изларининг икки ўлчамли графикалари, структурадаги турли молекулалар аро ўзаро таъсирларнинг миқдорий баҳолаш учун ишлатилган. Расм-4 да титул бирикманинг Хиршфельд юзаси кўрсатилган.

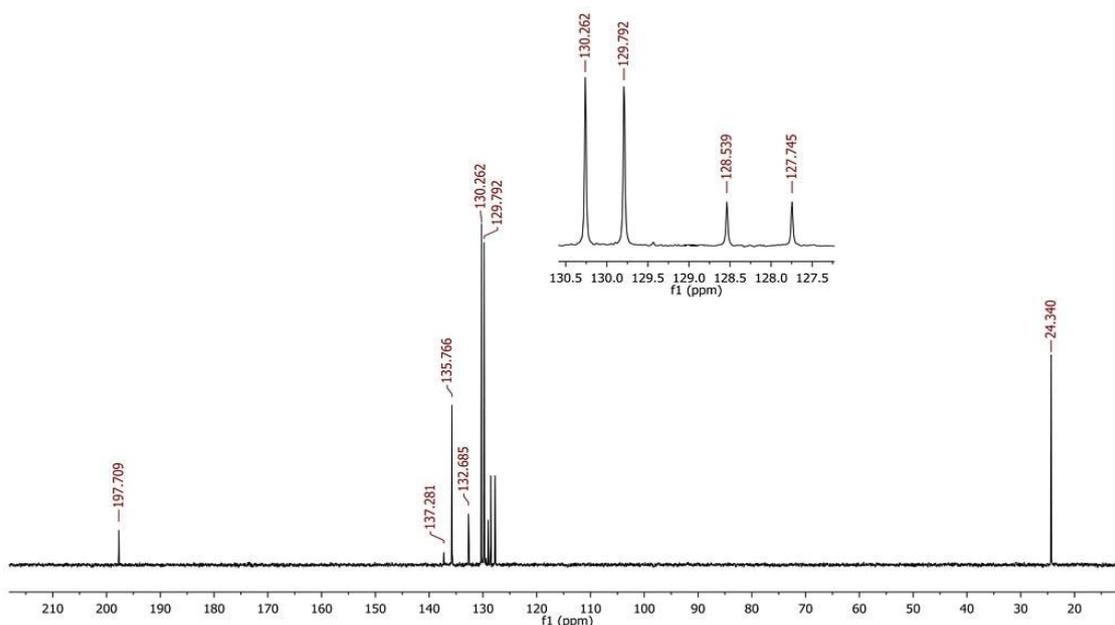
Мувофиқ акцептор ва донорли атомлар кучли молекулалараро водород боғларини намоиш қилади $\text{OH} \cdots \text{O}$, $\text{NH} \cdots \text{O}$ ва $\text{OH} \cdots \text{S}$ ($\text{O1} - \text{H1} \cdots \text{O1W}$, $\text{N3} - \text{H3B} \cdots \text{O2}$, $\text{O1W} - \text{H1WA} \cdots \text{S1}$ ва $\text{O1W} - \text{H1WB} \cdots \text{S1}$ учун) Хиршфельд юзасида ёркин-қизил доғлар билан ифодаланган. Бу хулоса молекуланинг ҳисобланган электростатик потенциали билан тасдиқланади, ва у Хиршфельд юзасини ишлаб чиқиш учун ишлатилган (расм 2).



Фенсулгал ва бенкетозоннинг кимёвий структурасини аниқлаш учун, ЯМР ва ПМР ишлатилган. фенсулгал ва бенкетозоннинг кимёвий структурасини ўрганиш учун ЯМР спектрлар, 600 МГц ишчи частотасида ^1H учун D_2O эритмаларида JNM-ECZ600R (Jeol, Япония) спектрометрида қайт этилган. Ички стандарт сифатида ЯМР спектрларида DSS (0 м.д.) ишлатилган. ЯМР ^{13}C спектрларда ички стандарт сифатида TMS га нисбатан эритмага қўшилган (30,89 м.д.) ацетоннинг кимёвий силжиши ишлатилган. фенсулгалнинг ЯМР ^{13}C ва ПМР спектрларнинг интерпретацияси 6 ва 7 расмларда берилган.



Расм 3. Фенсулгалнинг ЯМР ^{13}C спектрлари



Расм 4. Бензкетозоннинг ЯМР ^{13}C спектрлари

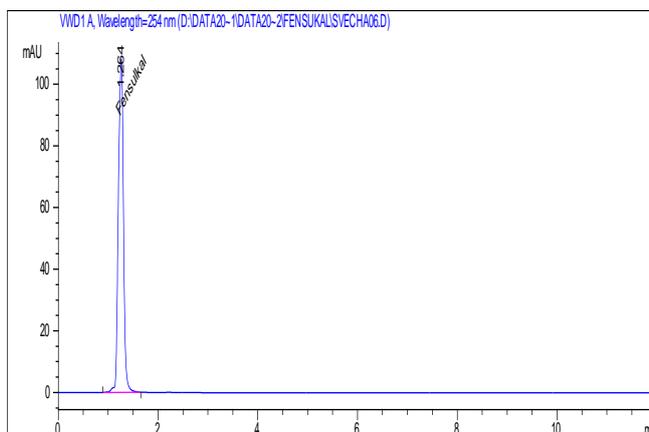
Тўртинчи боб «**Субстанцияда фенсулгал ва бензкетозонни сифат ва миқдорий баҳолаш усуллари**ни ишлаб чиқиш ва баҳолаш» да, субстанциядаги фенсулгал ва бензкетозонни сифат таҳлили учун стандартлаш натижалари ва тавсия қилинаётган ТСХ, УБ-спектрофотометрия, хроматоспектрофотометрия ва ВЭЖХ усулларининг валидацияси берилган. фенсулгал субстанцияси ва Бензкетозон субстанциясидаги аралашмалар миқдорини ва ҳақиқийлигини аниқлаш учун таклиф қилинаётган ТСХ усуллари, сезувчанлик, қайта ишлаб чиқарилиш ва спецификлик кўрсаткичлари бўйича валидация қилинган. Валидациянинг олинган натижаларида, тавсия этилган усулларнинг сезувчан, қайта ишлаб чиқариладиган ва селектив эканлиги аниқланган. Шунингдек УБ – спектрофотометрия ва хроматоспектрофотометрия усули билан фенсулгал ва бензкетозонни миқдорий аниқлашни ишлаб чиқиш ва валидацияси бўйича тадқиқотлар ҳам ўтказилган, фенсулгал учун усулнинг нисбий хатоси: УБ-спектрофотометрия усули – 0,9%, хромато-спектрофотометрия усули – 1,9%; бенкетазон учун: УБ-спектрофотометрия усули – 0,9% ва ВЭЖХ учун – 1,17%. Олинган натижалар жадвал 1 да берилган.

Фенсулгалнинг сифат назорати учун ВЭЖХ усулини ишлаб чиқиш ва валидацияси. Фенсулгалнинг сифатини баҳолашда тавсия этилган усулларга қўшимча унификацияланган ВЭЖХ усули ишлаб чиқилган, у ҳақиқийлик, тозалик ва миқдорий аниқлаш таҳлилларни бир вақтда ўтказиш имкониятини беради.

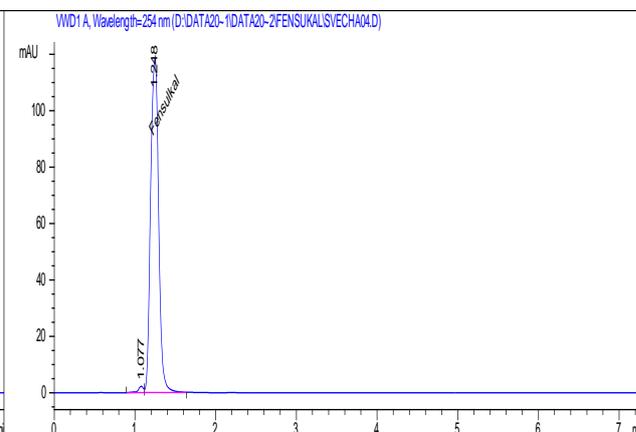
УБ-спектрофотометрия усули билан фенсулкалини ва бенкетозоннинг миқдорини аниқлаш таҳлилининг натижалари

№	Фенсулкали миқдори, г	X%	Метрологик характеристикалари
Фенсулкали			
1	0,0250	98,90	$X_{cp} = 99,0$ $f = 4$; $t(P; f) = 2,78$; $S^2 = 0,078$; $S = 0,837$; $\Delta X_{cp} = 0,99$; $\epsilon_{cp} = 0,9\%$
2	0,0249	98,95	
3	0,0249	98,95	
4	0,0250	99,10	
5	0,0251	99,10	
Бенкетозон			
№	Бенкетозон миқдори, г	X%	Метрологик характеристикалари
1	0,1050	99,30	$X_{cp} = 99,21$ $f = 4$; $t(P; f) = 2,78$; $S^2 = 0,088$; $S = 0,842$; $\Delta X_{cp} = 0,97$; $\epsilon_{cp} = 1,17\%$
2	0,1049	99,25	
3	0,1049	99,25	
4	0,1050	99,15	
5	0,1051	99,10	

Хроматография Agilent Technologies (АҚШ) фирмасининг «ChemStation» дастури билан таъминланган «Agilent 1200 series» маркали суюқлик хроматографида, изократик насоси ва УБ-спектрофотометрик детекторда ўтказилган. Бўлиш заррачалар ўлчами 5 мкм бўлган Zorbax Eclipse XDB C-18 сорбенти билан тўлдирилган 3,0x150 мм ўлчамли колонкада ўтказилган. Харакатчан фаза 25:75 нисбатдаги ментол ва сув аралашмасида газсизлантирилган ва филтрланган. Детектирлаш 254 нм тўлқин узунлигида ўтказилган, инжектор сиртмоғининг хажми – 20 мкл, оқим тезлиги – 0,6 мл/мин. Тадқиқотнинг натижалари 5 ва 6 расмлар ва жадвал 2 да берилган.



Расм 5. Фенсулкали ишчи стандарт намунасининг хроматограммаси



Расм 6. Фенсулкалининг текширилаётган намунаси хроматограммаси

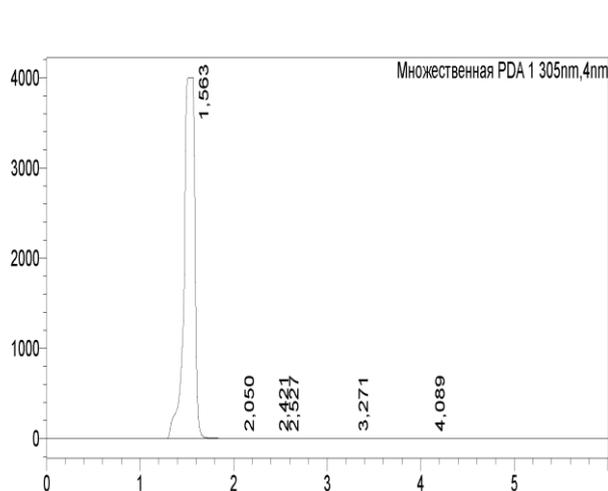
Ишлаб чиқилган усулнинг юқори сезувчанлиги, селективлиги ва тўғрилигини кўрсатади.

Жадвал 2

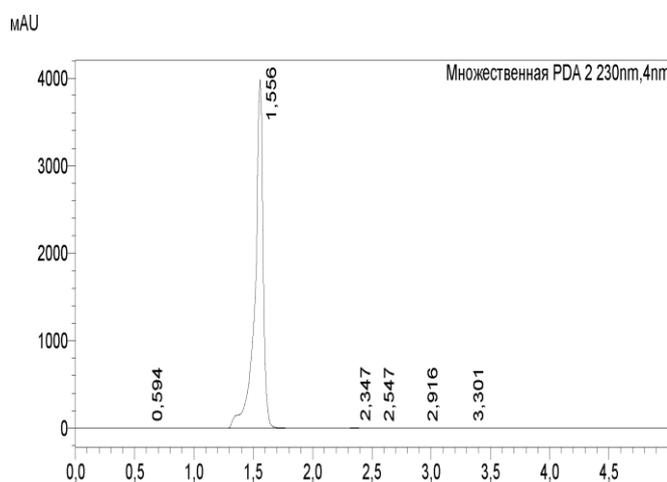
ЮССХ усули билан фенсулқалнинг миқдорий таҳлил натижалари

№	Фенсулқал миқдори, г	X%	Метрологик характеристикалари
1	0,0510	98,1	$X_{cp} = 99,08$ $f=4$; $t(P; f) = 2,78$; $S^2=0,42$; $S=0,64$; $\Delta X_{cp} = 0,8$; $\varepsilon_{cp} = 1,5\%$
2	0,0509	99,2	
3	0,0520	99,0	
4	0,0510	99,8	
5	0,0501	99,3	

Бензкетозоннинг сифат назорати учун ЮССХ усулини ишлаб чиқиши ва валидацияси. Хроматография Agilent Technologies (АҚШ) фирмасининг «ChemStation» дастури билан таъминланган «Agilent 1200 series» маркали суюқлик хроматографида, изократик насоси ва УБ-спектрофотометрик детекторда ўтказилган. Бўлиш заррачалар ўлчами 5 мкм бўлган Zorbax Eclipse XDB C-18 сорбенти билан тўлдирилган 3,0x150 мм ўлчамли колонкада ўтказилган. Харакатчан фаза 25:75 нисбатдаги ментол ва сув аралашмасида газсизлантирилган ва филтрланган. Детектирлаш 254 нм тўлқин узунлигида ўтказилган, инжектор сиртмоғининг ҳажми – 20 мкл, оқим тезлиги – 0,6 мл/мин. Тадқиқотнинг натижалари 7 ва 8 расмлар ва жадвал 3 да берилган.



Расм 7. Бензкетозон ишчи стандарт намунасининг хроматограммаси



Расм 8. Бензкетозоннинг текширилаётган намунаси хроматограммаси

Валидацияни сифатни таъминлаш тизимининг ўта муҳим қисми ҳисобланишини ҳисобга олиб, асосий мезонлар бўйича миқдорий таҳлил валидацияси ўтказилган: қайта ишлаб чиқарилиш, спецификлик (селективлик), аниқлик ва чизиқлилиқ.

Стандартлаш учун энг оптимал усулни танлаш учун биз томонимиздан ишлаб чиқилган усулларнинг қиёсий таҳлили ўтказилган. Таклиф қилинган усуллар бўйича фенсулгал ва бензкетозонни аниқлаш натижаларини қиёслаш, дисперсион таҳлилни ишлатиш билан ўтказилган. Натижалар жадвал 4 да келтирилган. Жадвал 4 дан кўринишича, таҳлил усулларининг ўртача натижаларини хатоси ахамиятсиз ҳисобланади ва ДФ ХІ талабларига жавоб беради.

Жадвал 3

ЮССХ усули билан бензкетозоннинг миқдорий таҳлил натижалари

№	Бензкетозон миқдори, г	X%	Метрологик кўрсаткичлар
1	25,0	99,65	$\bar{X}=99,93 \%$; $f=4$; $t(P;f)=2,78$; $S^2 = 0,8886$; $S = 0,9427$; $\Delta X = 2,6206$; $\Delta \bar{X} = 1,1720$; $E = 2,62 \%$; $\bar{E} = 1,17 \%$
	25,0	98,83	
	25,1	100,03	
	25,3	101,42	
	25,2	99,74	

Жадвал 4

Таклиф қилинган усуллар бўйича фенсулгални аниқлашнинг натижаларини қиёслаш

Дори Моддаси	Таҳлил усулининг ўртача натижасини нисбий хатоси ϵ_{cp}		
	УБ-спектрофотометрия	Хроматоспектрофотометрия	ЮССХ
Фенсулгал	0,9%	1,9%	1,5%
Бензкетозонни аниқлаш натижаларини қиёслаш			
Бензкетозон	УБ-спектрофотометрия	ЮССХ	
	0,9%	1,17%	

Кейин ишлаб чиқилган усуллар билан фенсулгал ва бензкетозонни миқдорий аниқлашнинг олинган натижалари бўйича, бир омилли дисперсион таҳлил ўтказилган (жадвал 5).

Ҳисобланган F қийматининг натижаларини қиёслаш, ишлаб чиқилган усулларни ўзаро солиштириш имконияти мавжуд эканлигини кўрсатади.

«Трансдермал ва юмшоқ дори шаклларидаги фенсулгал ва бензкетозон сифатининг спецификацияси» деб номланган бешинчи боб, 6 кичик боблардан иборат бўлиб, уларда юмшоқ трансдермал дв да фенсулгал ва бензкетозоннинг сифат ва миқдорий таҳлилининг оптимал усулларини ишлаб чиқишнинг натижалари берилган.

Таклиф этилаётган дори шакллариини стандартлаш учун: фенсулгал 3% гелда, шунингдек мажмуавий таъсирга эга бўлган «Фензин» гелида стандартизациянинг туташ усуллари ишлатилган.

ЮССХ усулини қўллаш билан фенсулгал гели ва унинг сиртга қўллаш учун мажмуавий таъсирга эга бўлган «Фензин» гелида ёт аралашмаларни

аниқлаш учун текширишлар ўтказилган, бу шунингдек сифат ва миқдорий баҳолашни ўтказиш имкониятини ҳам беради. Текширишлардан олинган натижалар бўйича бу препаратларга спецификация тузилган, у 6-7 жадвалларда берилган.

Жадвал 5

Бир омилли дисперсион таҳлилнинг натижалари

Фенсулкал					
	Квадратлар йиғиндиси	F	Ўртача квадрат	$F_{\text{хисоблан}}$ S^2/S	$F_{\text{жадвал}}$ (0,05;4;10)
Усуллар орасида	$S_{\text{СП}}=0,468$	5-1=4	$S^2=0,3093$	0,73	3,99
Усуллар ичида	$S_{\text{ОШ}}=4,194$	15-5=10	$S=0,419$		
Умумий йиғинди	$S=4,386$	15-1=14	-		
Бензкетозон					
	Квадратлар йиғиндиси	F	Ўртача квадрат	$F_{\text{хисоблан}}$ S^2/S	$F_{\text{жадвал}}$ (0,05;4;10)
Усуллар орасида	$S_{\text{СП}}=0,466$	5-1=4	$S^2=0,3086$	0,75	3,92
Усуллар ичида	$S_{\text{ОШ}}=4,192$	15-5=10	$S=0,415$		
Умумий йиғинди	$S=4,658$	15-1=14	-		

Жадвал 6

Спецификация

Фенсулкал сиртга қўллаш учун 3% гел «Well Med Pharm» ХКМЧЖ

Кўрсаткичлар	Меъёрлар	Усул
1	2	3
Таърифи	Қовушқоқ консистенцияли ўзига хос ҳидли тиниқ гел	Органолептик: ЎзР ДФ; Евр.Ф. VIII. 808-бет
Ҳақиқийлик -фенсулкал	УБ-СФ усулида стандарт намуналар билан текширилатган модданинг ютилиши ва тутиб турилиш вақтини максимумларга мувофиқлиги бўйича идентификацияси	Ультрабинафша ва кўринадиган областлардаги абсорбцион спектрофотометрия: ЎзР ДФ, том I, 2.2.25, 49- бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.25, 40-бет
Бир хиллилик	Бир хил бўлиши керак	ЎзР ДФ; Евр.Ф. VIII, 807- бет
Туба ичидагисининг массаси	20 г ли ўрам учун йўл қўйиладиган оғишлар $\pm 4\%$ ташкил қилади.	ЎзР ДФ; Евр.Ф. VIII, 807- бет
pH	5,0 дан 7,0 гача	pH ни потенциометрик аниқлаш: ЎзР ДФ, том I, 2.2.3, 28- бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.3, 24- бет
Ёт аралашмалар -фенсулкал	Умумий таркиб – 1,0% дан кўп эмас	Юпка қатламли хроматография: ЎзР ДФ, том I, 2.2.27, 52-бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.27, 42-бет
Микробиологик тозалиги	1 г препаратда бўлишига йўл қўйилади:	Микробиологик тозаликка синовлар:

	-аэроб бактерияларнинг умумий сони 10^2 дан кўп эмас; -замбуруғларнинг умумий сони 10^1 дан кўп эмас; -Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus нинг бўлмаслиги	ЎЗР ДФ, том I, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, 245-256- бетлар; 769-771; Евр.Ф. VIII, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, 185-194; 559- бетлар
Микдорий таркиб -фенсулгал	Ҳавола қилинган микдордан 90% дан кам бўлмаслиги керак	Суюқлик хроматографияси: ЎЗР ДФ, том I, 2.2.29, 55- бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.29, 45- бет
Яроқлилик муддати	2 йил	

Жадвал 7

Спецификация

«Фензин» сиртга қўллаш учун гель «Well Med Pharm» ХКМЧЖ

Кўрсаткичлар	Меъёрлар	Усул
1	2	3
Таърифи	Қовушқоқ консистенцияли ўзига ҳос ҳидли тиниқ гель	Органолептик: ЎЗР ДФ: Евр.Ф. VIII. 808-бет
Ҳақиқийлик -фенсулгал	УБ-СФ усулида стандарт намуналар билан текшириладиган модданинг ютилиши ва тутиб турилиш вақтини максимумларга мувофиқлиги бўйича идентификацияси	Ультрабинафша ва кўринадиган соҳалардаги абсорбцион спектрофотометрия: ЎЗР ДФ, том I, 2.2.25, 49- бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.25, 40-бет
-цетиризин дигидрохлориди	Калий бромиди билан 4000 дан 400 см-1 гача дискда олинган инфрақизил спектр ютиш йўллари нинг ҳолати бўйича, цетиризин дигидрохлори-дининг стандарт намунаси спектрига мувофиқ келиши керак	Инфрақизил ҳудудида абсорбцион спектрофотометрия: ЎЗР ДФ, том I, 2.2.24, 47- бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.24, 38- бет
-хлоридлар	Синалаётган намуна хлоридларга характерли реакция бериши керак	Сифат реакцияси: ЎЗР ДФ, том I, 2.1.3, 161- бет; Евр.Ф. VIII, 2.3.1, 120- бет
Бир хиллилик	Бир хил бўлиши керак	ЎЗР ДФ; Евр.Ф. VIII, 807- бет
Туба ичидаги-сининг массаси	20 г ли ўрам учун йўл қўйиладиган оғишлар $\pm 4\%$ ташкил қилади.	ЎЗР ДФ; Евр.Ф. VIII, 807- бет
рН	5,0 дан 7,0 гача	рН ни потенциометрик аниқлаш: ЎЗР ДФ, том I, 2.2.3, 28- бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.3, 24- бет
Ёт аралашмалар -фенсулгал	Умумий таркиб – 1,0% дан кўп эмас	Юпқа қатламли хроматография: ЎЗР ДФ том I, 2.2.27, 52- бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.27, 42- бет

-цетеризин дигидрохлориди	А, В, С, D, Е ва F аралашмалар – 0,15% дан кўп эмас; Ҳар қандай бошқа аралашма – 0,10% дан кўп эмас; Аралашмалар йиғиндиси -0,3% дан кўп эмас	Суюқлик хроматографияси: <u>ЎзР ДФ том I, 2.2.29, 55- бет;</u> Евр.Ф. VIII, 2.2.29, 46- бет; USP 38 $\leq 621 \geq$
Микробиологик тозалиги	1 г препаратда бўлишига йўл қўйилади: -аэроб бактерияларнинг умумий сони 10^2 дан кўп эмас; -замбуруғларнинг умумий сони 10^1 дан кўп эмас; -Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus нинг Бўлмаслиги	<u>Микробиологик тозалikka синовлар:</u> <u>ЎзР ДФ, том I, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, 245-256- бетлар; 769-771; Евр.Ф. VIII, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, 185-194; 559- бетлар</u>
Миқдорий таркиб -фенсулгал -цетиризин дигидрохлориди	Ҳавола қилинган миқдорнинг 90% дан кам бўлмаслиги керак Ҳавола қилинган миқдорнинг 90% дан кам бўлмаслиги керак	Суюқлик хроматографияси: <u>ЎзР ДФ, том I, 2.2.29, 55- бет;</u> Евр.Ф. VIII, 2.2.29, 45- бет
Сақлаш	Ёруғликдан химояланган жойда, 10°C дан 20°C гача ҳароратда	
Яроқлилик муддат	2 йил	

Ўтказилган текширишларнинг натижалар бўйича дори шакилларининг сифатини, белгиланган нормаларга мувофиқ келиши тасдиқланган.

Текширишларнинг кейинги қадами фенсулгал шамчалари ва шартли «Фензин-об» ва «Фензин-об10» деб номланган унинг чаканда мойи ва цетиризин билан мажмуавий шакиллари бўлган. Стандартлашни унификация қилинган ЮССХ усулида ўтказилганлигини таъкидлаш лозим. Текширишларнинг натижалари 8 ва 9 жадвалларда келтирилган.

Жадвал 8

ЮССХ усули билан фенсулгални миқдорий таҳлили натижалари

№	«Фенсулгал» шамчаси миқдори, г	X	Метрологик характеристикалари
1	2,601	0,0985	$X_{cp} = 0,0983$; $f = 4$; $t(P; f) = 2,78$; $S^2 = 0,0000054$; $S = 0,001$; $\Delta X_{cp} = 0,0028$; $\varepsilon_{cp} = 3,0\%$
2	2,598	0,0988	
3	2,600	0,0990	
4	2,593	0,0990	
5	2,599	0,1014	

**ЮССХ усулида шамчалардаги фенсулкал ва цетиризиннинг
микдорий таркиби**

Дори шакли	Дори моддаси	ДМ сақланиш микдори, %
«Фензин-об» Шамчалари	фенсулкал цетиризин	98,86 98,69
«Фензин-об10» Шамчалари	фенсулкал цетиризин	98,95 98,81

Шунингдек «Фенсулкал» шамчалари ва унинг мажмуавий дори шакллари табиий шароитларда совутгич камерада (+3-5°С) турғунлигини ўрганиш бўйича текширишлар ҳам ўтказилган. Текширилаётган шамчаларни 24 ой сақланиши давомида сифат кўрсаткичларини ўзгартирмасликлари аниқланган.

Бензкетозон сиртга қўллаш учун 3% гелнинг стандартизацияси ва сифат назорати. Дори воситаларининг стандартлаштириш ҳавфсизлиги ҳақидаги Техник Регламентга (ЎзР ВМ 27.10.2016 №365 Қарорига илова) мувофиқ ва ЎзР ДФ талаблари бўйича ўтказилган. Олинган маълумотлар бўйича сифатнинг мажбурий кўрсаткичлари бўйича тасдиқланган нормалар билан спецификация тузилган. Сифат спецификацияси жадвал 10 да берилган.

Мажмуавий таъсирга эга шамчаларда Бензкетозоннинг сифат назорати (Бензкетозон + папайя). Ўз таркибида Бензкетозон ва папайя экстрактини сақловчи мажмуавий таъсирга эга шамчаларнинг сифат назорати ва стандартлаш ишлаб чиқилган. Бензкетозоннинг ишлаб чиқилган шамчаларида таъсир қилувчи моддаларнинг сақланиш микдорини назорати, илгари ишлаб чиқилган ва валидация қилинган СФ усулида ўтказилган.

Папайя (ер устки қисмининг қуруқ экстракти) таркибидаги аминокислоталар, аскорбин кислота ва флавоноидларни аниқлаш учун ЮҚХ усули қўлланилди. Флавоноидларни микдорини аниқлашда ЮССХ («Agilent-1200» маркали ЮССХ) усули бўйича амалга оширилиб, рутин - 4.47 мг /г эканлиги аниқланилди. Папая таркибидаги аминокислоталар таркибини ўрганиш учун ЮССХ усули (хроматограф Agilent Technologies 1200) қўлланилиб, чўққилар чиқишини кетма кетлиги бўйича идентификацияланди. Қуйидаги натижалар олинди: триптофан (1.2 мг/г), глютамин кислота (0.6 мг/г), глицин (0.54 мг/г), аспаргин кислотаси (0.5 мг/г).

Олтинчи боб «**Дори воситалари билан шамча асосининг индифферентлигини ўрганиш**» да шамча асоси (ША) сифатига тегишли текширишлар берилган. ША сифати физик-кимёвий усулларда ҳам, стереоспецифик таҳлил билан ҳам аниқланади. Стереоспецифик таҳлилни ишлатиш асосида ША текширилган.

Спецификация
«Бензкетозон» сиртга қўллаш учун 3% гел

Кўрсаткичлар	Нормалар	Усул
Таърифи	Қовушқоқ консистенцияли тиниқ гель	Визуал, органолептик: ЎзР ДФ; Евр.Ф. VIII. 808 бет
Ҳақиқийлик -Бензкетазон	Текшириладиган эритманинг ишчи стандарт намунаси билан ютилиши максимумларга мувофиқлиги бўйича идентификацияси	УБ - спектрофотометрия: ЎзР ДФ, том I, 2.2.6, 30- бет
Бир хиллилик	Бир хил бўлиши керак	ЎзР ДФ; Евр.Ф. VIII, 807- бет
Туба ичидагисининг массаси	20 г ли ўрам учун йўл қўйиладиган оғишлар ±4% ташкил қилади.	ЎзР ДФ; Евр.Ф. VIII, 807- бет
рН	5,0 дан 7,0 гача	рН ни потенциометрик аниқлаш: ЎзР ДФ, том I, 2.2.3, 28-бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.3, 24-бет
Ёт аралашмалар -Бензкетозон	Умумий таркиб – 1,0% дан ошмаслиги керак	Юпқа қатламли хроматография: ЎзР ДФ, том I, 2.2.27, 52-бет; Евр.Ф. VIII, 2.2.27, 42-бет
Микробиологик тозалиги	1 г препаратда бўлишига йўл қўйилади: -аэроб бактерияларнинг умумий сони 10^2 дан кўп эмас; -замбуруғларнинг умумий сони 10^1 дан кўп эмас; -Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus нинг Бўлмаслиги	Микробиологик тозалikka синовлар: ЎзР ДФ, том I, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, , 245-256; 769-771-бетлар; Евр.Ф. VIII, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, 185-194; 559- бетлар
Миқдорий таркиб -Бензкетозон	Ҳавола қилинган миқдорнинг 99,0 дан 110% гача бўлиши керак	ЮССХ
Сақлаш	Ёруғликдан химояланган жойда, 10°C дан 20°C гача ҳароратда	
Яроқлилик муддати	2 йил	

Фенсулкалнинг цетиризин билан шамчаларида шамча асоси индифферентлигини ўрганиш. Фенсулкалнинг яққол яллиғланишга қарши, микробларга қарши таъсири ва фенсулкалнинг жароҳатларни биткизувчи таъсирини, шунингдек фармакологларнинг уни гинекология амалиётида ишлатиш бўйича тавсияларини эътиборга олиб, шартли, мувофиқ «Фензин-об» ва «Фензин-об 10» деб номланган, мажмуавий таъсирга эга қин шамчаларни олиш ва кейинги стандартлаш бўйича текширишлар ўтказилган. Ўрганиладиган композициялардан мажмуавий таъсирга эга фенсулкал ва

цетиризин шамчаларини олиш учун, шамчалар учун (кейинчалик ЖОДС ва ЖОДС – ПМ-10) икки энг оптимал таркиб ва Витебсол ишлатилган. Кейин текширилаётган шамчаларни яроқлилиқ муддатига сақлаш жараёнида, шамча асосларини фенсулқал ва цетиризин билан таъсирини текширишлар ўтказилган. Олинган натижалар жадвал 11 да келтирилган.

Жадвал 11

Табий сақлаш жараёнида «Фензин-об» ва «Фензин-об 10» шамчаларининг турғунлигини текшириш натижалари.

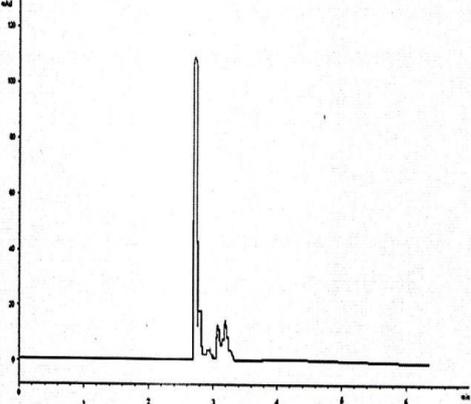
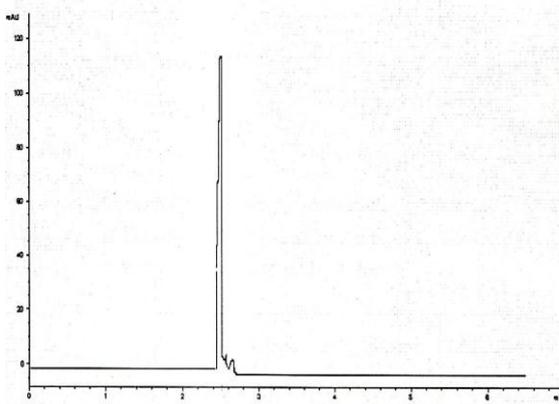
Дори шакли	Кўрсаткичлар	Сақлаш даври ойларда					
		0	3	6	12	18	24
«Фензин-об» Шамчалари	Йод сони	70	$\frac{65}{65}$	$\frac{64}{65}$	$\frac{68}{66}$	$\frac{67}{66}$	$\frac{66}{65}$
	Кислота сони	0,25	$\frac{0,26}{0,25}$	$\frac{0,27}{0,25}$	$\frac{0,28}{0,26}$	$\frac{0,29}{0,26}$	$\frac{0,31}{0,29}$
	ВПД, дақ.	5'22''	$\frac{5'14''}{5'12''}$	$\frac{5'11''}{5'16''}$	$\frac{4'18''}{4'26''}$	$\frac{4'00''}{4'39''}$	$\frac{3'67''}{4'43''}$
	Эриш ҳарорати, °C	37,0	$\frac{37,0}{37,0}$	$\frac{36,8}{37,0}$	$\frac{36,5}{36,8}$	$\frac{36,0}{36,5}$	$\frac{34,0}{35,0}$
«Фензин-об 10» шамчалари	Йод сони	75	$\frac{73}{72}$	$\frac{72}{70}$	$\frac{68}{66}$	$\frac{70}{68}$	$\frac{65}{63}$
	Кислота сони	0,58	$\frac{0,60}{0,58}$	$\frac{0,61}{0,60}$	$\frac{0,63}{0,61}$	$\frac{0,64}{0,63}$	$\frac{0,66}{0,65}$
	ВПД, дақ.	5'15''	$\frac{5'04''}{5'00''}$	$\frac{5'11''}{5'16''}$	$\frac{4'18''}{4'26''}$	$\frac{4'00''}{4'39''}$	$\frac{3'67''}{4'43''}$
	Эриш ҳарорати, °C	36,8	$\frac{36,8}{36,8}$	$\frac{36,6}{37,2}$	$\frac{36,5}{36,5}$	$\frac{36,0}{36,0}$	$\frac{33,0}{35,0}$

Мажмуавий таъсирга эга фенсулқалнинг ишлаб чиқилган қин шамчаларида физик-кимёвий усулларни ишлатиш билан ША ни чаканда мойи билан индифферентлиги ўрганилган. ША ни таҳлил ўтказишга ҳалақит бермайди ва пальмитин кистотасини юқори миқдори бўйича ҳам, чўққиларнинг чиқиш кетма-кетлиги билан ҳам, шамчаларда чаканда мойини идентификация қилиш имкониятини беради. Чаканда мойи, ША ва уларнинг аралашмасини ютилиш максимуми ўрганилган. ША ни чаканда мойида каротиноидлар йиғиндисини миқдорий баҳолашга ҳалақит бермаслиги исботланган. Каротиноидлар йиғиндисининг миқдорининг натижалари жадвал 12 да келтирилган.

Текширилаётган аралашмада УБ-спектрофотометрия усули билан каротиноидларнинг (β -каротинга қайта ҳисоблаганда) умумий таркиби натижалари ва уларнинг метрологик характеристикаси

№	Каротиноидлар йиғиндисининг миқдори (β -каротинга қайта ҳисоблаганда)	Метрологик характеристикаси
1	0,2880	$X_{cp} = 0,2878$ $f = 4$; $t(P; f) = 2,78$; $S^2 = 0,28 \cdot 10^{-6}$; $S = 0,000529$; $\Delta X_{cp} = 0,00147$; $\epsilon_{cp} = 0,2885\%$

Кейинчалик мажмуавий таъсирга эга чаканда мойи билан фенсулкал шамчаларида каротиноидлар йиғиндиси ЮССХ усули билан аниқланган. Оптимал хроматографик шароитлар топилган: заррачалар ўлчами 5-7,5 мкм бўлган СепаронCN ва СепаронSGX сорбенти билан тўлдирилган 33x150 мм ўлчамли шиша колонка; колонка ҳарорати 30°C; аралашманинг ҳаракатчан фазаси эритувчилари: изопропанол-гексан (1:99), детектирлаш 436 нм да; таҳлилнинг давомийлиги 5 дақиқа; юборилаётган намунанинг ҳажми – 5мкл. Олинган натижалар 8, 9 расмларда келтирилган.

	
<p>Расм 8. Чаканда мойининг текширилувчи намунасининг хроматограммаси</p>	<p>Расм 9. β-каротиннинг стандарт намунасининг хроматограммаси</p>

Доривор модели аралашмасида (ДМА) каротиноидлар йиғиндисини (β -каротинга қайта ҳисоблаганда) ЮССХ усулида сақланишини миқдори жадвал 13 да келтирилган.

Диссертациянинг еттинчи боби «Дори шаклларидаги фенсулкал ва Бензкетозоннинг *in vitro* ва *in vivo* тажрибалардаги клиникагача бўлган фармакологик тадқиқотлари» дори шаклларидаги фенсулкал ва Бензкетозоннинг фармакокинетик тадқиқотларига бағишланган. Қуйидаги текширувлар ўтказилган:

- биологик суюқликларда фенсулкални аниқлаш;
- гел шаклида ва унинг мажмуавий дори шаклида фенсулкалнинг ўткир токсиклиги ва специфик фаоллигини аниқлаш;

-шамчаларда ва унинг мажмуавий дори шаклида Бензкетозоннинг ўткир токсиклиги ва яллиғланишга қарши фаоллигини аниқлаш.

Жадвал 13

ЮССХ усули билан каротиноидлар (β-каротинга қайта ҳисоблаганда) миқдорий таркиб йиғиндиси натижалари ва уларнинг метрологик характеристикаси

№	Миқдор, г	Миқдорий таркиб, мг%	Метрологик Характеристикаси
1	0,0312	76,8	$X_{cp} = 76,42$ $f = 4$; $S = 0,4604$; $S^2 = 0,2120$; $\Delta X_{cp} = 0,572$; $E = 1,674\%$; $E_{cp} = 0,749\%$;
2	0,0309	76,0	
3	0,0310	77,0	
4	0,0305	76,0	
5	0,0300	76,3	

Шунингдек фенсулгал шамчаларининг фармакокинетик параметрларини математик моделлаш ўтказилган, бу оқибатда фармакотерапиянинг самарадорлигини прогнозлашга ёрдам беради. Клиникагача бўлган фармакологик натижалари 14 жадвалда келтирилган.

Жадвал 14

Таҳлил қилинаётган препаратларнинг клиник олди синовининг натижалари

№	Препарат	Дори шакли			Олиб борилган жой.	Таҳлил номи ва натижалари					
		Субган	Гел	шамча.		Токсиклиги		Кумул. самарадорлиги	хусусий активлиги	Таққослаш учун препарат	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1	Фенсулгал	+			ДВСИ М	LD 50 >10 г/кг	токс. эмас	Кумулятив хоссага эга эмас	Яллиғланишга қарши таъсирга эга	«Цинепар Актив» ишлаб чиқарувчи: Marion Biotech Pvt.Ltd., Хиндистон	
2	Бензкетозон	+			ДВСИ М	LD 50 >10 г/кг	токс. эмас	Кумулятив хоссага эга эмас	Яллиғланишга қарши таъсирга эга	«Цинепар Актив» ишлаб чиқарувчи: Marion Biotech Pvt.Ltd., Хиндистон	
3	Фенсулгал		+		ДВСИ М	LD 50 >10 г/кг	токс. эмас	Кумулятив хоссага эга эмас	Яллиғланишга қарши таъсирга эга	«Цинепар Актив» ишлаб чиқарувчи: Marion Biotech Pvt.Ltd., Хиндистон	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4	Фензин		+		ДВ СИ М	LD 50 >10 г/кг	токс. эмас.	Кумуля тив хоссага эга эмас	Яллиғла нишга қарши, денсенс ибиллиз ациялов чи самарал и таъсирга эга	«Цинепар Актив» ишлаб чиқарувчи: Marion Biotech Pvt.Ltd., Хиндистон
5	Бензкетозон		+		ДВ СИ М	LD 50 >10 г/кг	токс. эмас	Кумуля тив хоссага эга эмас	Яллиғла нишга қарши таъсирга эга	«Цинепар Актив» ишлаб чиқарувчи: Marion Biotech Pvt.Ltd., Хиндистон
6	Фенсулгал			+	ИБ ОХ АН РУз	LD 50 >10 г/кг	токс. эмас	Кумуля тив хоссага эга эмас	Яллиғла нишга қарши таъсирга эга	Фенсулгал ва Диклофенак шамчалари, МЖЧ Dentofill Plus, Узбеки стон
7	Фензин-об (фенсулгал, цетиризин, Облепиха мойи)			+	ИБ ОХ АН РУз	LD 50 ≥5000 мг/кг	токс. эмас	Кумуля тив хоссага эга эмас	Яллиғла нишга қарши таъсирга ҳамда репарати в хусусият га эга	Фенсулгал ва Диклофенак шамчалари, МЖЧ Dentofill Plus, Узбеки стон
8	Бензкетозон (бензкетозо н, Папайя)			+	ИБ ОХ АН РУз	LD 50 ≥5000 мг/кг	токс. эмас	Кумуля тив хоссага эга эмас	Яллиғла нишга қарши таъсирга эга	Фенсулгал ва Диклофенак шамчалари, МЖЧ Dentofill Plus, Узбеки стон

ХУЛОСА

1. Рентгеноструктур таҳлил ҳамда ядро-магнит ва протон-магнит резонанс спектроскопик усуллари ёрдамида фенсулгал ва бензкетозон субстанцияларининг асосий физик-кимёвий, молекуляр хусусиятлари, шунингдек кристаллик структуралари аниқланди.

2. Илк бор бензкетозон кислотаси моногидратининг кристаллик структураси аниқланди ҳамда квантокимёвий ҳисоблари амалга оширилди. Натижалар структурадаги турли молекулалараро ўзаро таъсирларни миқдорий баҳолаш учун қўлланилди. Кристаллографик маълумотлар Кембридж кристаллографик маълумотлар марказида депонирланди (№2089586, 12.06.21 й.).

3. Фенсулгал ва бензкетозоннинг идентификациясини валидация усуллари юпқа қатламли хроматография усули билан ишлаб чиқилди, ҳамда усулнинг сезувчанлиги, қайта ишлаб чиқарилиши ва спецификлиги каби валидацион кўрсаткичлар аниқланди. Фенсулгал ва бензкетозоннинг «туташ» стандартизацияси учун таҳлил усуллари хроматографик ва спектрофотометрик услублар ёрдамида ишлаб чиқилди. Фенсулгал учун усулларнинг нисбий ҳатолиги УБ-спектрофотометрия учун – 0,9%, хроматоспектрофотометрия – 1,9%, ЮССХ – 1,5% тенг бўлди, ушбу кўрсаткичлар бензкетозон учун қуйидагича бўлди: УБ-спектрофотометрия – 0,9%, ЮССХ – 1,2%.

4. Хроматографик (ЮҚХ, ЮССХ) ва оптик (спектрофотометрик) усуллар ёрдамида фенсулгал 3% гели, шунингдек комбинирланган таъсирга эга «Фензин» гелининг сифати ва миқдорини аниқлаш усуллари тавсия этилди. Ишлаб чиқилган гелларда фенсулгал ва цетиризин билан фенсулгални аниқлашнинг ишлаб чиқилган ЮҚХ, ЮССХ ва СФ усулларини валидацион баҳолаш амалга оширилди.

5. Шамча асоси таҳлил ўтказишга халақит бермаслиги ҳамда шамчаларда чаканда мойини пальмитолеин кислотасини юқори миқдорда сақланиши ва чўққиларнинг навбатма-навбат чиқиши билан идентификация қилишга имконият бериши аниқланди. Чаканда мойи, шамча асоси ҳамда уларнинг аралашмасини ютилиш максимумларини аниқлаган ҳолда, шамча асоси препаратдаги каротиноидлар йиғиндисини миқдорий баҳоланишига халақит бермаслиги исботланди.

6. Чаканда мойи ва фенсулгал сақлаган вагинал шамчаларда каротиноидлар йиғиндисини миқдорий баҳолаш учун ишлаб чиқилган ЮССХ усулига хроматография ўтказиш шароитлари таклиф этилди. Чакана мойида каротиноидлар йиғиндисини аниқлашда (β -каротинга нисбатан ҳисоблаганда), ЮССХ аниқроқ ва юқори сезувчанроқ усул сифатида тавсия этилди.

7. Сақлаш жараёнида табиий ва тезлаштирилган усуллар ёрдамида «Фензин-об» шамчаларининг турғунлигига таъсир қилувчи омиллар белгиланди ва совутгич камерасида сақлаш жараёнида 24 ой давомида ушбу

шамчаларнинг сифат кўрсаткичлари ўзгармаслиги аниқланди. «Фензин-об» шамчаларида таъсир қилувчи моддалар билан шамча асосининг ўзаро таъсири йўқлиги ЮССХ усули билан исботланди.

8. Фенсулгал 3% гелининг безарарлиги ҳамда яллиғланишга қарши специфик фаоллиги, шу билан бирга комбинирланган оригинал дори препарати «Фензин»нинг кумулятив таъсири йўқлиги ҳамда яллиғланишга қарши ва антиаллергик хусусиятга эгаллиги исботланди.

9. Илмий изланишлар натижасида 4та меъёрий ҳужжат ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат Маркази» ДУК томонидан тасдиқланди ва тиббиёт амалиётида ишлатишга руҳсат этилди:

Фенсулгал субстанцияси (ФМ 42 Ўз–0185-2020, № DV/М 03588/10/20);

Бензкетозон субстанцияси (ФМ 42 Ўз–850-2020, № DV/М 03587/10/20);

Фенсулгал сиртга қўллаш учун 3% гель (КФМ 42 Ўз -25290387-4563-2021, №- DV/М. 0382096/21);

«Фензин» сиртга қўллаш учун гель (КФМ 42 Ўз–25290387-4562-2021, №DV/М.03934/10/21).

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ТИЛЛАЕВА УМИДА МАХМУДЖАНОВНА

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ФЕНИЛГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.1.DSc/Far.29

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант: Ризаев Камал Саидакбарович
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Урманова Флюра Фаридовна
доктор фармацевтических наук, профессор

Тулаганов Абдукадир Абдурахманович
доктор фармацевтических наук, профессор

Сунг-О Ха
доктор фармацевтических наук, профессор

Ведущая организация: Южно-Казахстанская медицинская академия

Защита диссертации состоится «3» декабря 2021 года в 14.00 часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 25). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «14» ноября 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № 25 от «14» ноября 2021 г.).



А.Ф.Дусматов
Зам.председателя научного совета по
присуждению ученых степеней, д.ф.н.,
доцент

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают второе место по применению после антибиотиков: около 20-30% населения мира регулярно принимают эту группу препаратов. В связи с этим, важное значение имеет разработка высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения пролонгированного действия с минимальными побочными действиями, подбор их эффективных комбинаций, стандартизация, оценка качества и доказательство фармакотерапевтической активности.

В мире проводятся исследования по разработке эффективных лекарственных форм нестероидных противовоспалительных препаратов, полученных методом химического синтеза, обеспечению их качества и безопасности. В связи с этим особое внимание уделяется определению структуры лекарственного вещества с использованием метода ядерного магнитного резонанса, созданию комбинированных лекарственных средств с целью повышения терапевтической активности, разработке новых физико-химических методов стандартизации, валидация данных методов.

В республике достигнуты определенные научные результаты в оказании населению гарантированной и качественной медицинской помощи, расширении ассортимента оригинальных лекарственных средств, относящихся к различным терапевтическим группам, доказательства соответствия их международным стандартам. В четвертом направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 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»³. В этой связи важное значение имеет поиск соединений с высокой реакционной способностью с целью создания новых активных субстанций, обладающих нестероидным противовоспалительным действием, определение их химической структуры, установление норм качества и стандартизация в соответствии с международными требованиями, а также внедрению их в отечественное производство.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 г «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», ПП-4662 от 27 марта 2020 года «О дополнительных мерах по

³ 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

обеспечению потребности населения в лекарственных средствах, изделиях медицинского назначения, медицинской технике и товарах первой необходимости», Указе Президента Республики Узбекистан ПП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации ⁴. Научные исследования, направленные на разработку комбинированных лекарственных средств, их стандартизацию осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе Institute of Pharmaceutical Science (Индия), Cyberjaya University College of Medical Sciences (Малайзия), University of Alberta (Канада), Helwan University (Египет), Riga Stradins University (Латвия), University of Szeged (Венгрия), Yonsei University (Южная Корея), University of Groningen (Голландия), Kingston University (Великобритания), Dublin Institute of Technology (Ирландия), University of Saskatchewan (Канада), Fanshawe College (Канада), National University of Singapore (Сингапур), University of Auckland (Новая Зеландия), Griffith University (Австралия), Пятигорской государственной фармацевтической академией, Самарским государственным медицинским институтом (Российская Федерация).

В результате научных исследований, проведенных в мировых ведущих центрах по созданию противовоспалительных препаратов, разработке их различных комбинаций, установлению норм качества и стандартизации, получен ряд научных результатов, в том числе: рекомендована научно обоснованная основа для создания мягких лекарственных форм препаратов нестероидного противовоспалительного действия, проведена оценка качества, определена совместимость активных веществ и основы (Institute of Pharmaceutical Science, Индия); предложен состав суппозиториев пироксикама и установлены нормы их качества (Cyberjaya University College of Medical Sciences, Малайзия); синтезированы нестероидные пролекарства, обладающие малой ульцерогенностью (University of Alberta, Канада); разработаны мягкие лекарственные формы для ректального применения из микросфер лекарственных веществ противовоспалительного действия (Helwan University, Египет); составлена композиция из нестероидных противовоспалительных средств и веществ, обладающих другими фармакотерапевтическими действиями, изучено их взаимодействие (Riga

⁴Обзор международных научных исследований проведен с использованием следующих источников: www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, mntk.ru, www.retinajournal.com, www.djo.harvard.edu, webofscience.com, www.pubmed.com, www.elsevier.com, www.pediatrics.org, www.oxfordjournals.org.

Stradins University, Латвия); созданы ринологические лекарственные препараты из наночастиц НПВП (University of Szeged, Венгрия); использованы хроматографические методы в анализе противовоспалительных препаратов (Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Российская Федерация); проведена валидация аналитических методов, применяемых в анализе данной группы лекарственных средств (Самарский государственный медицинский институт, Российская Федерация).

В мире проводится ряд исследований по приоритетным направлениям в области разработки комбинированных лекарственных средств, оценки качества и создания методов стандартизации: разработка новых классов перспективных химических соединений, особенно α -кетокислот, для осуществления целенаправленного синтеза противовоспалительных средств, валидация аналитических методов, разработка современных методов анализа.

Степень изученности проблемы. Зарубежными и отечественными учеными проведены научные исследования по созданию новых комбинированных лекарственных средств с выраженной фармакологической активностью в различных формах, разработке методов качественного и количественного анализа, а также валидации этих методов.

В мировом масштабе необходимо отметить исследования, проводимые B.VanOvermeire, I.Pollens I.S. Hartman, A.H.Buzstein, K.M.Fisher, M.L.McPherson, C.A.Roby, H.C.Ansel, N.G.Popovich, L.V.Allen, S.Berko, D.M.Biyani, P.Ranjan, A.Chandzeshkhar, S.S.Dalvi, K.C.Gupta, S.M.Pohujani, S.Janicki, M.Sznitowska, W.Zebrowska, C.A.Paterson, D.Jacobs, Э.Ф.Степановой, Н.Н.Старковой, Т.А.Панкрушевой, С.В.Овсиенко, С.М.Мизеевой, О.А.Ватанской по синтезу нестероидных противовоспалительных субстанций, определению химической структуры молекул, разработке лекарственных препаратов на их основе.

Заслуживают внимания научные исследования У.М.Азизова, Г.У.Тиллаевой, Ё.С.Кариевой, А.А.Тулаганова, Н.П.Абдувоситовой и Х.Г.Ганиевой по созданию нестероидных противовоспалительных препаратов, их стандартизации, установлению фармакологической активности.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по созданию методологического подхода к разработке стандартизации и контроля качества мягких форм лекарственных средств комбинированного действия - производных фенилглиоксиловой кислоты, валидации, использованных методов анализа.

Цель исследования является научное и методологическое обоснование контроля качества и стандартизации лекарственных средств комбинированного действия производных фенилглиоксиловой кислоты (фенсулгал, бензкетозон) в мягких лекарственных формах (гели, суппозитории).

Задачи исследования:

определить молекулярные и кристаллические структуры, а также физико-химические и технологические свойства субстанций на основании литературных данных и собственных исследований;

использовать рентгеноструктурный и спектроскопический (^1H и ^{13}C) методы анализа для изучения характеристик субстанций фенсулкала и бензкетозона с целью возможности получения и открытия молекул с новым активным биологическим действием для медицинской и фармацевтической практики;

получить монокристаллы и установить их молекулярные и кристаллические структуры;

усовершенствовать, модернизировать и унифицировать методики фармакопейного анализа субстанций фенсулкала и бензкетозона с использованием современных и широко используемых физико-химических методов;

апробировать и унифицировать разработанные методики количественного определения впервые полученных одно- и многокомпонентных лекарственных форм комбинированного действия;

с целью внедрения разработанных лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях установить научно-обоснованные критерии идентификации, количественного определения, стандартизации и валидации для разработки нормативной документации;

провести доклинические фармакологические исследования разработанных лекарственных средств фенсулкала и бензкетозона, оценка их с биофармацевтической точки зрения, доказательство биологической активности и безопасности;

разработать нормативные документы на субстанции фенсулкал и бензкетозон, а также на лекарственные формы в виде гелей с их содержанием и в комбинации с цетиризином и представить в ГУП «Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз для регистрации и получения разрешения для использования в медицинской практике.

Объектами исследования были выбраны субстанции фенсулкала, бензкетозона, ферментативные экстракты надземной части папайи, субстанция цетиризина гидрохлорида, облепиховое масло.

Предметом исследования явилось определение химической структуры субстанций фенсулкала и бензкетозона, «сквозная» стандартизация этих веществ, а также лекарственных форм (гели, суппозитории) на их основе, установление норм качества, доказательство фармакологической активности, внедрение в медицинскую практику.

Методы исследования. В исследованиях использованы спектральные и хроматографические методы (ВЭЖХ), рентгеноструктурный анализ, спектроскопия ядерного магнитного резонанса и протонного магнитного резонанса, фармакологические и микробиологические методы. Валидация

аналитических методик проводилась в соответствии с рекомендациями ICH (International Council for Harmonisation) Topic Q 2 (R1) «Validation of Analytical Procedures Text and Methodology»

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработаны методы рентгеноструктурного и спектроскопического (^1H и ^{13}C) анализа для определения характеристик субстанций фенсулкала и бензкетозона с целью создания молекул с новым активным биологическим действием;

впервые экспериментально и теоретически определена молекулярная и кристаллическая структура полученного монокристалла бензкетозона методом рентгеноструктурного анализа;

разработан единый методологический и научно-обоснованный подход к оценке качества лекарственных препаратов на основе производных фенилглиоксиловой кислоты (фенсулкала и бензкетозона), а также их рациональных лекарственных форм с использованием метода «сквозной» стандартизации;

доказана индифферентность суппозиторных основ по отношению к активным веществам комбинированного действия в лекарственных формах;

обоснована целесообразность комбинаций фенсулкала и бензкетозона с антигистаминным препаратом цетиризином в гелевой лекарственной форме;

обоснована целесообразность комбинации фенсулкала с цетиризином и облепиховым маслом, а также бензкетозона с папайей (надземная часть) в суппозиторных лекарственных формах.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определена степень противовоспалительного, противомикробного и антигистаминного действия фенсулкала в комбинации с цетиризином в разработанных гелях и суппозиториях;

доказана специфическая фармакологическая активность и безопасность 3% геля фенсулкала, геля «Фензин», а также геля бензкетозона;

установлены сроки годности и условия хранения суппозиторий фенсулкала, «Фензин-об» и «Бензпап»;

утвержден промышленный регламент на основе технологии производства субстанций фенсулкала и бензкетозона;

утверждены нормативные документы на субстанции фенсулкала и бензкетозона, 3% гель фенсулкала и комбинированный гель «Фензин».

Достоверность результатов исследования. Результаты, полученные в ходе исследований, подтверждены достаточным количеством экспериментального материала, использованием современных физико-химических, фармакологических и клинических методов. Проведенные испытания апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке норм для оценки качества субстанций, гелей и суппозиторий, которые по противовоспалительному, антигистаминному и антимикробному действию, а

также экономической эффективности не уступают импортируемым лекарственным средствам, валидации данных методов и гармонизации с международными стандартами.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что утверждены нормативные документы на субстанции фенсулкала и бензкетозона, а также одно- и многокомпонентные лекарственные средства на их основе, они предложены для медицинской практики, внедрены в промышленное производство и служат для обеспечения потребности населения. Данные субстанции и препараты служат для расширения ассортимента импортозамещающих лекарственных средств.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных при создании методологического подхода к разработке контроля качества и стандартизации лекарственных средств комбинированного действия производных фенилглиоксиловой кислоты:

«Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» ГУП утверждена фармакопейная статья на субстанцию фенсулкала (ФС 42 Уз-0185-2020) и она разрешена к применению в медицине (удостоверение № DV/M.03587/10/20). В результате получена возможность производства отечественной лекарственной субстанции, являющейся производной фенилглиоксиловой кислоты;

«Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» ГУП утверждена фармакопейная статья на субстанцию бензкетозона (ФС 42 Уз-0850-2020) и она разрешена к применению в медицине (удостоверение № DV/M.03588/10/20). В результате получена возможность производства субстанции для разработки отечественных лекарственных средств нестероидного противовоспалительного действия;

«Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» ГУП утверждена фармакопейная статья предприятия на 3% гель фенсулкала для наружного применения (ФСП 42 Ўз-25290387-4563-2021), он разрешен к применению в медицине (удостоверение № DV/M.03820/06/21). В результате получена возможность расширения ассортимента нестероидных противовоспалительных лекарственных средств отечественного производства;

«Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» ГУП утверждена фармакопейная статья предприятия на гель «Фензин» для наружного применения (ФСП 42 Ўз-25290387-4562-2021), он разрешен к применению в медицине (удостоверение № DV/M.03934/10/21). В результате получена возможность расширения ассортимента нестероидных противовоспалительных и антиаллергических препаратов в мягкой лекарственной форме;

кристаллографические данные моногидрата бензкетозоновой кислоты в форме монокристаллов депонированы в Кембриджском Центре кристаллографических данных (депонент № 2089586, 12.06.21 г.) и включены в базу данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/cds-system/components/cds/>). В результате получена возможность синтеза новых биологически активных веществ аналогичного действия.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 16 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (DSc), в том числе 5 статей опубликованы в республиканских и 11 статей в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, семи глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 190 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность результатов, раскрывается их научная и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практическую деятельность, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Значение и перспективность развития нестероидных противовоспалительных и ферментных препаратов в медицинской практике»** отражен обзор литературы, состоящий из 4 подглав, в которых приводятся сведения о современном состоянии проблемы. Дана развернутая картина анализа литературных источников, посвященных вопросам контроля качества и стандартизации новых лекарственных средств. Представлены основные аспекты стандартизации мягких лекарственных форм (ЛФ) и комбинированных лекарственных средств (ЛС). В главе подробно изложены результаты современных научных исследований отечественных и зарубежных ученых.

Во второй главе диссертации **«Результаты исследования востребованности лекарственных форм и групп лекарственных средств в Республике Узбекистан»** приведены результаты структурированного контент-анализа мягких ЛФ, а также средств из группы противовоспалительных, антигистаминных и ферментных препаратов.

Проведен структурированный контент-анализ ЛС и ЛФ на основании разделения по странам-производителям и доли их продукции на фармацевтическом рынке. Основным источником информации при проведении контент-анализа явился Государственный Реестр ЛС, изделий медицинского назначения (ИМН) и медицинской техники (МТ) Республики Узбекистан.

В третьей главе «Характеристика и изучение химического строения исследуемых препаратов» приведены результаты изучения кристаллической структуры рассматриваемых веществ, квантохимических расчетов, а также изучения химической структуры фенсулкала и бензкетозона с использованием ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопических методов.

Данные для определения кристаллической структуры собирали на дифрактометре Oxford Diffraction Xcalibur-RCCD (CuK α -излучение, $\lambda=1,54184$, режим ω -сканирования, графитовый монохроматор при 293К). Структура расшифрована и рафинирована с использованием пакетов программ SHELXS-97 и SHELXL-97. Атомы водорода были вставлены в рассчитанные положения и ограничены изотропными тепловыми параметрами. Молекулярные рисунки были нанесены с помощью пакета программ MERCURY (рисунок 1).

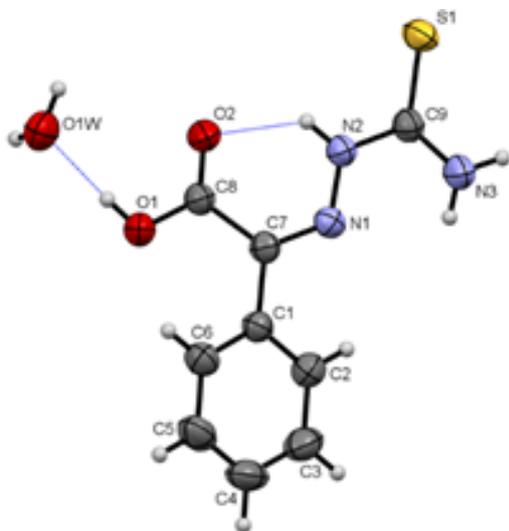


Рисунок 1. Вид асимметричной единицы указанного с меткой основных неводородных атомов (эллипсоиды имеют уровень вероятности 50%).

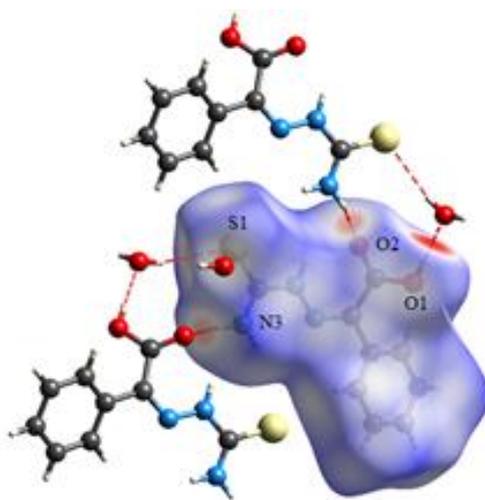


Рисунок 2. Поверхность Хиршфельда моногидрата БКЗ(dnorg). Показаны только метки атомов О и N, участвующих в водородных связях.

Кристаллографические данные были депонированы в Кембриджском кристаллографическом центре данных (№2089586 от 12.06.21г.)

Поверхности Хиршфельда и связанные с ними двумерные графики отпечатков пальцев были использованы для количественной оценки

различных межмолекулярных взаимодействий в структуре. На рисунке 2 показана поверхность Хиршфельда титульного соединения.

Соответствующие акцепторные и донорные атомы демонстрируют сильные межмолекулярные водородные связи $\text{OH} \cdots \text{O}$, $\text{NH} \cdots \text{O}$ и $\text{OH} \cdots \text{S}$ (для $\text{O1} - \text{H1} \cdots \text{O1W}$, $\text{N3} - \text{H3B} \cdots \text{O2}$, $\text{O1W} - \text{H1WA} \cdots \text{S1}$ и $\text{O1W} - \text{H1WB} \cdots \text{S1}$) обозначены ярко-красными пятнами на поверхности Хиршфельда. Этот вывод подтверждается расчетным электростатическим потенциалом молекулы.

Для определения химической структуры фенсулкала и бензкетозона использованы ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопические методов.

Спектры ^{13}C ЯМР для изучения химической структуры регистрировали на спектрометре JNM-ECZ600R (Jeol, Япония) при рабочей частоте 600 МГц для ^1H в растворах D_2O . В качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР использовали DSS (0 м.д.). В спектрах ^{13}C ЯМР в качестве внутреннего стандарта использовался химический сдвиг ацетона, добавленного в раствор (30.89 м.д.) относительно TMS. Интерпретация спектров ^1H и ^{13}C ЯМР ^{13}C фенсулкала и бензкетозона представлены на рисунках 3 и 4.

Титляева У. Fensulkal
13C_D2O_10062021_600MHz

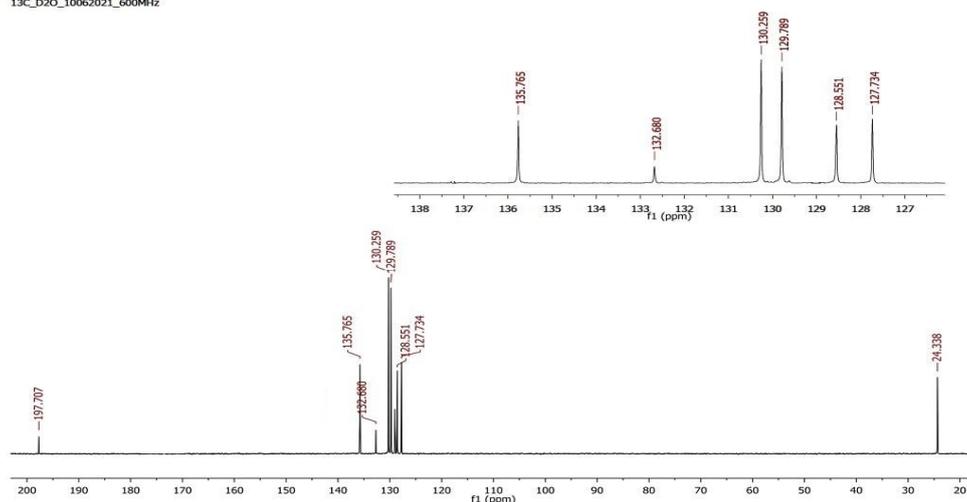


Рисунок 3. ^{13}C ЯМР спектр фенсулкала

Титляева У. Benzketazon
13C_D2O+Acetone_16062021_600MHz

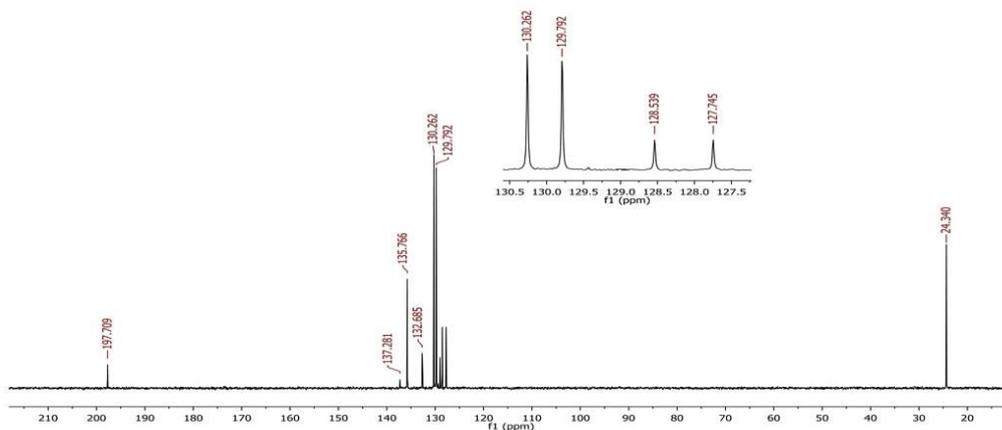


Рисунок 4. ^{13}C ЯМР спектр бензкетозона

В четвертой главе «**Разработка и оценка эффективности методов качественной и количественной оценки фенсулкала и бензкетозона в субстанции**» представлены результаты стандартизации и валидации предлагаемых методик тонкослойной хроматографии (ТСХ), УФ–спектрофотометрии, хроматоспектрофотометрии и ВЭЖХ для качественного анализа фенсулкала и бензкетозона в субстанции. Предлагаемые методики ТСХ для определения подлинности и содержания примесей в субстанции фенсулкал и субстанции бензкетозон были валидированы по показателям чувствительность, воспроизводимость и специфичность. Полученные результаты валидации выявили, что предлагаемые методики являются чувствительными, воспроизводимыми и селективными. Также проведены исследования по разработке и валидации количественного определения фенсулкала и бензкетозона методом УФ – спектрофотометрии и хроматоспектрофотометрии, относительная ошибка методов равна для фенсулкала: УФ-спектрофотометрического метода – 0,9%, хроматоспектрофотометрического метода – 1,9 %; для бензкетозона: УФ-спектрофотометрического метода – 0,9% и для ВЭЖХ - 1,17 %. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Разработка и валидация методики ВЭЖХ для контроля качества фенсулкала. В дополнение к предлагаемым методам при оценке качества фенсулкала разработан унифицированный метод ВЭЖХ, который позволяет одновременно проводить анализы подлинности, чистоты и количественного определения.

Таблица 1

Результаты анализа количественного определения фенсулкала и бензкетозона методом УФ-спектрофотометрии

№	Навеска фенсулкала, г	X%	Метрологические характеристики
фенсулкал			
1	0,0250	98,90	$X_{cp} = 99,0$ $f = 4$; $t(P;f) = 2,78$; $S^2 = 0,078$; $S = 0,837$; $\Delta X_{cp} = 0,99$; $\varepsilon_{cp} = 0,9\%$
2	0,0249	98,95	
3	0,0249	98,95	
4	0,0250	99,10	
5	0,0251	99,10	
бензкетозон			
№	Навеска бензкетозона, г	X, %	Метрологические характеристики
1	0,1050	99,30	$X_{cp} = 99,21$ $f = 4$; $t(P;f) = 2,78$; $S^2 = 0,088$; $S = 0,842$; $\Delta X_{cp} = 0,97$; $\varepsilon_{cp} = 1,17\%$
2	0,1049	99,25	
3	0,1049	99,25	
4	0,1050	99,15	
5	0,1051	99,10	

Хроматографирование проводили на жидкостном хроматографе фирмы Agilent Technologies (США) марки «Agilent 1200 series» с программным обеспечением «ChemStation», изократическим насосом и УФ-спектрофотометрическим детектором. Разделение проводили на колонке размером 3,0x150 мм заполненной сорбентом Zorbax Eclipse XDB C-18 с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза дегазированная и профильтрованная смесь метанола и воды в соотношении 25:75. Детектирование проводили при длине волны 254 нм, объем петли инжектора – 20 мкл, скорость потока – 0,6 мл/мин. Результаты исследования представлены на рис. 5 и 6 и в таблице 2.

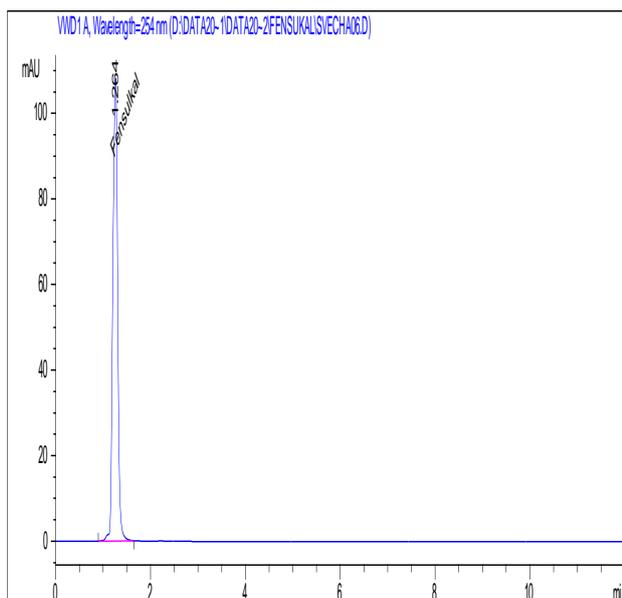


Рисунок 5. Хроматограмма рабочего стандартного образца (PCO) фенсулкала

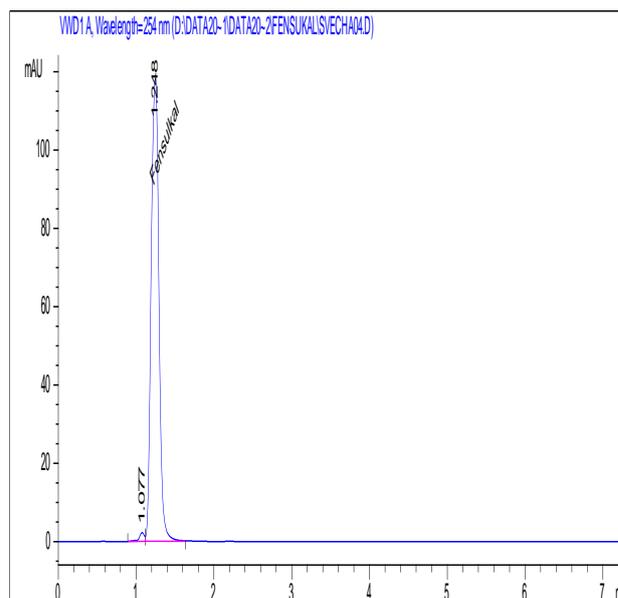


Рисунок 6. Хроматограмма испытуемого образца фенсулкала

Результаты проводимых исследований показали о высокой чувствительности, селективности и правильности разработанной методики.

Таблица 2
Результаты количественного определения фенсулкала методом ВЭЖХ.

№	Навеска фенсулкала, г	X%	Метрологические характеристики
1	0,0510	98,1	$X_{cp} = 99,08\%$; $f=4$; $t(P;f)=2,78$; $S^2=0,42$; $S=0,64$; $\Delta X_{cp} = 0,8$; $\varepsilon_{cp}=1,5\%$
2	0,0509	99,2	
3	0,0520	99,0	
4	0,0510	99,8	
5	0,0501	99,3	

Разработка и валидация методики ВЭЖХ для контроля качества бензкетозона. Хроматографирование проводили на жидкостном хроматографе фирмы Agilent Technologies (США) марки «Agilent 1200 series» с программным обеспечением «ChemStation», изократическим насосом и УФ-спектрофотометрическим детектором. Разделение проводили на колонке размером 3,0x150 мм заполненной сорбентом Zorbax Eclipse XDB C-18 с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза дегазированная и профильтрованная смесь метанола и воды в соотношении 25:75. Детектирование проводили при длине волны 254 нм, объем петли инжектора – 20 мкл, скорость потока – 0,6 мл/мин. Результаты исследования представлены на рисунках 7 и 8, а также в таблице 3.

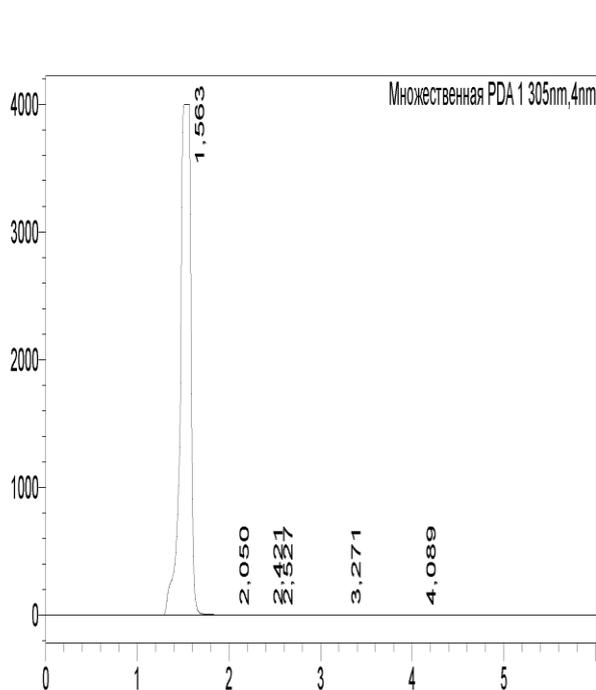


Рисунок 7. Хроматограмма РСО бензкетозона

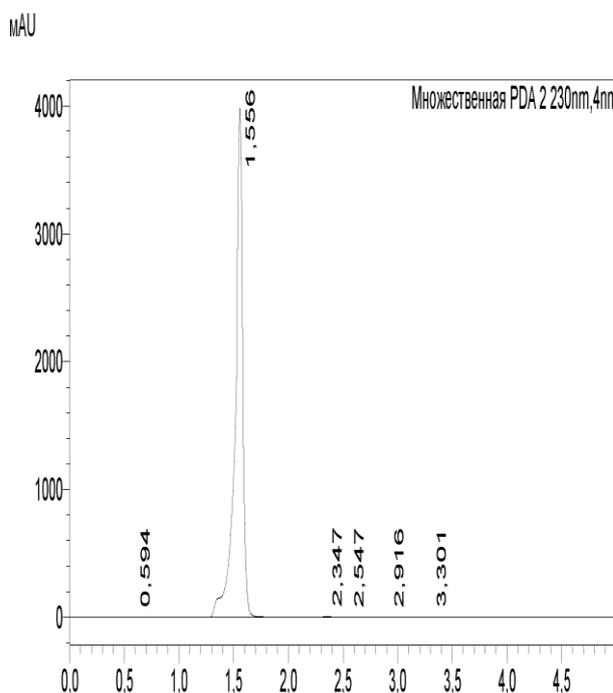


Рисунок 8. Хроматограмма испытуемого образца бензкетозона

Учитывая, что валидация является важнейшей частью системы обеспечения качества, проведена валидация по основным критериям: воспроизводимость, специфичность (селективность), точность и линейность.

Для выбора наиболее оптимальной методики для стандартизации нами проведен сравнительный анализ разработанных методик. Сравнение результатов определения фенсулкала и бензкетозона по предложенным методикам проводили с использованием дисперсионного анализа (таб.4). Как видно из таблицы 4 полученные относительные погрешности средних результатов методов анализа являются незначительными и отвечают требованиям ГФ РУз.

Таблица 3

Результаты количественного определения бензкетозона методом ВЭЖХ

№	Навеска бензкетозона, мг	X%	Метрологические показатели
1	25,0	99,65	$\bar{X}=99,93 \%$; $f=4$; $t(P;f)=2,78$; $S^2 = 0,8886$; $S = 0,9427$; $\Delta X = 2,6206$; $\Delta \bar{X} = 1,1720$; $E =$ $2,62 \%$; $\bar{E} = 1,17 \%$
	25,0	98,83	
	25,1	100,03	
	25,3	101,42	
	25,2	99,74	

Таблица 4

Сравнение результатов определения фенсулкала по предложенным методикам

Лекарственное вещество	Относительная погрешность среднего результата метода анализа $\epsilon_{\text{ср}}$		
	УФ-спектрофотометрия	Хроматоспектрофотометрия	ВЭЖХ
Фенсулкал	0,9%	1,9%	1,5%
Сравнение результатов определения бензкетозона			
Бензкетозон	УФ-спектрофотометрия	ВЭЖХ	
	0,9%	1,17%.	

Далее по полученным результатам количественного определения фенсулкала и бензкетозона разработанными методами, проводили однофакторный дисперсионный анализ (таб. 5).

Таблица 5

Результаты однофакторного дисперсионного анализа

Фенсулкал					
	Сумма квадратов	F	Средний квадрат	$F_{\text{вычисл}} S^2 / S$	$F_{\text{табл.}} (0,05;4;10)$
Между методами	$S_{\text{ср}}=0,468$	$5-1=4$	$S^2=0,3093$	0,73	3,99
Внутри методов	$S_{\text{ош}}=4,194$	$15-5=10$	$S=0,419$		
Общая сумма	$S = 4,386$	$15-1=14$	-		
Бензкетозон					
	Сумма квадратов	F	Средний квадрат	$F_{\text{вычисл}} S^2 / S$	$F_{\text{табл.}} (0,05;4;10)$
Между методами	$S_{\text{ср}}=0,466$	$5-1=4$	$S^2=0,3086$	0,75	3,92
Внутри методов	$S_{\text{ош}}=4,192$	$15-5=10$	$S=0,415$		
Общая сумма	$S = 4,658$	$15-1=14$	-		

Результаты сравнения вычисленного значения F показывают, что разработанные методы сопоставимы между собой.

Пятая глава, названная «**Спецификация качества фенсулкала и бензкетозона в трансдермальных и мягких лекарственных формах**» состоит из 6 подглав, в которых представлены результаты разработки оптимальных методик качественного и количественного анализа фенсулкала и бензкетозона в мягких ЛФ.

Для стандартизации предлагаемых ЛФ: фенсулкала в 3% гели, а также гели комбинированного действия «Фензин» были использованы сквозные методы стандартизации.

Проводились исследования для определения посторонних примесей в геле фенсулкала и его комбинированной ЛФ «Фензин» гелем методом ВЭЖХ, что дает возможность также провести качественную и количественную оценку. По полученным результатам исследования составлена спецификация на данные препараты, которые представлены в таблицах 6-7.

Таблица 6

**Спецификация
«Фенсулкала» гель для наружного применения 3%
ИП ООО «Well Med Pharm»**

Показатели	Нормы	Метод
1	2	3
Описание	Прозрачный гель вязкой консистенции со специфическим запахом	Органолептический: ГФ РУз; Евр.Ф. VIII, стр. 808
Подлинность – Фенсулкала	Идентификация по соответствию максимумов поглощения и времени удерживания исследуемого вещества со стандартными образцами методом УФ-СФ	Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях: ГФ РУз, том 1, 2.2.25, стр. 49; Евр.Ф. VIII, 2.2.25, стр. 40
Однородность	Должна быть однородной	ГФ РУз; Евр.Ф. VIII, стр. 807
Масса содержимого тубы	Для упаковки по 20 г допустимые отклонения составляют $\pm 4\%$	ГФ РУз; Евр.Ф. VIII, стр. 807
pH	От 5,0 до 7,0	<u>Потенциометрическое определение pH:</u> ГФ РУз, том 1, 2.2.3, стр. 28; Евр.Ф. VIII, 2.2.3, стр. 24
Посторонние примеси – фенсулкала	Суммарное содержание – не более 1,0%	Тонкослойная хроматография: ГФ РУз, том 1, 2.2.27, стр. 52; Евр.Ф. VIII, 2.2.27, стр. 42

Микробиологическая чистота	<u>В 1 г препарата допускается наличие:</u> - не более 10^2 общего числа <u>аэробных бактерий;</u> - не более 10^1 общего числа <u>грибов;</u> - отсутствие <u>Pseudomonasaeruginosa, Staphylococcus aureus</u>	<u>Испытания на микробиологическую чистоту:</u> ГФ РУз, том 1, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, стр. 245–256; 769–771; Евр.Ф. VIII, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, стр. 185–194; 559
Количественное содержание – Фенсулал	должен быть не менее 90% от заявленного количества	Жидкостная хроматография: ГФ РУз, том 1, 2.2.29, стр. 55; Евр.Ф. VIII, 2.2.29, стр. 45
Срок годности	2 года	

Таблица 7

**Спецификация
«Фензин» гель для наружного применения ИП ООО «Well Med Pharm»**

Показатели	Нормы	Метод
1	2	3
Описание	Прозрачный гель вязкой консистенции со специфическим запахом	Органолептический: ГФ РУз; Евр.Ф. VIII, стр. 808
Подлинность – фенсулал – цетиризина дигидрохлорид – хлориды	Идентификация по соответствию максимумов поглощения и времени удерживания исследуемого вещества со стандартными образцами методом УФ-СФ	Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях: ГФ РУз, том 1, 2.2.25, стр. 49; Евр.Ф. VIII, 2.2.25, стр. 40
	Инфракрасный спектр снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см ⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца цетиризина дигидрохлорида	Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области: ГФ РУз, том 1, 2.2.24, стр. 47; Евр.Ф. VIII, 2.2.24, стр. 38
	Испытуемый образец дает характерную реакцию на хлориды	Качественная реакция: ГФ РУз, том 1, 2.3.1, стр. 161; Евр.Ф. VIII, 2.3.1, стр. 120
Однородность	Должна быть однородной	ГФ РУз; Евр.Ф. VIII, стр. 807
Масса содержимого тубы	Для упаковки по 20 г допустимые отклонения составляют $\pm 4\%$	ГФ РУз; Евр.Ф. VIII, стр. 807

рН	От 5,0 до 7,0	<u>Потенциометрическое определение рН:</u> ГФ РУз, том 1, 2.2.3, стр. 28; Евр.Ф. VIII, 2.2.3, стр. 24
Посторонние примеси – фенсулгал – цетиризина дигидрохлорид	Суммарное содержание – не более 1,0%	Тонкослойная хроматография: ГФ РУз, том 1, 2.2.27, стр. 52; Евр.Ф. VIII, 2.2.27, стр. 42
	Примеси А, В, С, D, Е и F – не более 0,15% Любая другая примесь – не более 0,10% Сумма примесей – не более 0,3%	Жидкостная хроматография: ГФ РУз, том 1, 2.2.29, стр. 55; Евр.Ф. VIII, 2.2.29, стр. 45; USP 38 <621>
Микробиологическая чистота	<u>В 1 г препарата допускается наличие:</u> - не более 10^2 общего числа аэробных бактерий; <u>- не более 10^1 общего числа грибов;</u> <u>отсутствие Pseudomonasaeruginosa, Staphylococcus aureus.</u>	<u>Испытания на микробиологическую чистоту:</u> ГФ РУз, том 1, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, стр. 245–256; 769–771; Евр.Ф. VIII, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, стр. 185–194; 559
Количественное сод-е: – фенсулгал – цетиризина дигидрохлорид	должен быть не менее 90% от заявленного количества должен быть не менее 90% от заявленного количества	Жидкостная хроматография: <u>ГФ РУз, том 1, 2.2.29, стр. 55; Евр.Ф. VIII, 2.2.29, стр. 45</u>
Хранение	В защищенном от света месте, при температуре 10 °С до 20 °С	
Срок годности	2 года	

По результатам проведенных исследований подтверждено соответствие установленным нормам качества ЛФ.

Следующим этапом исследований явилось стандартизация и разработка методов контроля качества суппозиторий Фенсулкала и его комбинированной формы с цетиризином и облепиховым маслом, условно названные «Фензин-об» и «Фензин-об 10». Следует отметить, что стандартизация проводилась унифицированным методом ВЭЖХ. В таблицах 8 и 9 приведены результаты исследований.

Таблица 8

Результаты количественного определения фенсулкала методом ВЭЖХ

№	Навеска суппозитория «Фенсулгал», г	X	Метрологические характеристики
1	2,601	0,0985	$X_{cp} = 0,0983$; $f=4$; $t(P;f)=2,78$; $S^2=0,0000054$; $S=0,001$; $\Delta X_{cp} = 0,0028$; $\varepsilon_{cp}=3,0\%$
2	2,598	0,0988	
3	2,600	0,0990	
4	2,593	0,0990	
5	2,599	0,1014	

Количественное содержание фенсулкала и цетиризина в суппозиториях методом ВЭЖХ

Лекарственная форма	Лекарственное вещество	Количество содержания ЛВ, %
Суппозитории «Фензин-об»	фенсулкал	98,86
	цетиризин	98,69
Суппозитории Фензин-об10	фенсулкал	98,95
	цетиризин	98,81

Также проводили исследования по изучению стабильности суппозиторий «Фенсулкал» и его комбинированных лекарственных форм в естественных условиях в холодильной камере (+3-5⁰С). Выявлено, что исследуемые суппозитории не изменяют показателей качества в течение 24 месяцев хранения.

Стандартизация и контроль качества геля бензкетозон 3% для наружного применения. Стандартизацию проводили в соответствии с Техническим Регламентом о безопасности лекарственных средств (Приложение к Постановлению КМ РУз № 365 от 27.10.2016 г.) и по требованиям ГФ РУз. По полученным данным составлена спецификация с утвержденными нормами по обязательным показателям качества. Спецификация качества представлена в таблице 10.

Контроль качества бензкетозона в суппозиториях комбинированного действия (бензкетозон + папайя). Разработаны методы контроля качества и стандартизации суппозиторий комбинированного действия содержащих в своем составе бензкетозон и экстракт папайи. Контроль количественного содержания действующих веществ в разработанных суппозиториях бензкетозона проводили по ранее разработанной и валидированной СФ методики.

Папайю (сухой экстракт надземной части) идентифицировали по аминокислотам, аскарбиновой кислоте и флавоноидам по показателям ТСХ.. Количественное обнаружение флавоноидов проводили также методом ВЭЖХ по рутину-4,47мг/гр (ВЭЖХ марки «Agilent-1200»). Для изучения аминокислотного состава в папайе использовали метод ВЭЖХ (хроматограф Agilent Technologies 1200), и идентифицировали по очередности выхода пиков. Найдено что: наибольшее количество концентрации триптофана (1,2мг/г), затем глютаминовой кислоты (0,6мг/г), глицина (0,54мг/г), аспарагиновая кислота (0,5мг/г).

В шестой главе «**Изучение индифферентности суппозиторной основы с лекарственными веществами**» представлены исследования касаемые качества суппозиторной основы (СО). Качество СО определяется как физико-

химическими методами, так и стереоспецифическим анализом. На основе использования стереоспецифического анализа исследовали качество СО.

Таблица 10

**Спецификация
«Бензкетозон» гель для наружного применения 3%**

Показатели	Нормы	Метод
Описание	Прозрачный гель вязкой консистенции	Визуально, органолептически: ГФ РУз; Евр.Ф. VIII, стр. 808
Подлинность – бензкетозон	Идентификация по соответствию максимумов поглощения испытуемого раствора рабочим стандартным образцом	УФ – спектрофотометрия: ГФ РУз, том 1, 2.2.6, стр. 30
Однородность	Должна быть однородной	ГФ РУз; Евр.Ф. VIII, стр. 807
Масса содержимого тубы	Для упаковки по 20 г допустимые отклонения составляют $\pm 4\%$	ГФ РУз; Евр.Ф. VIII, стр. 807
pH	От 5,0 до 7,0	<u>Потенциометрическое определение pH: ГФ РУз, том 1, 2.2.3, стр. 28; Евр.Ф. VIII, 2.2.3, стр. 24</u>
Посторонние примеси – бензкетозон	Суммарное содержание – не более 1,0%	Тонкослойная хроматография: ГФ РУз, том 1, 2.2.27, стр. 52; Евр.Ф. VIII, 2.2.27, стр. 42
Микробиологическая чистота	<u>В 1 г препарата допускается наличие: - не более 10^2 общего числа аэробных бактерий;</u> <u>- не более 10^1 общего числа грибов;</u> <u>- отсутствие Pseudomonasaeruginosa, Staphylococcus aureus.</u>	<u>Испытания на микробиологическую чистоту: ГФ РУз, том 1, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, стр. 245–256; 769–771; Евр.Ф. VIII, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, стр. 185–194; 559</u>
Количественное содержание – бензкетозон	должен быть от 99,0 – 110 %	ВЭЖХ
Хранение	В защищенном от света месте, при температуре 10°С до 20°С	
Срок годности	2 года	

Изучение индифферентности суппозиторной основы в суппозиториях фенсулка с цетиризином. Принимая во внимание, выраженное противовоспалительное, антимикробное действие и ранозаживляющее

действие фенсулкала, а также рекомендации фармакологов по использованию его в гинекологической практике проведены исследования по получению и дальнейшей стандартизации вагинальных суппозиторий комбинированного действия, условно названных «Фензин-об», и «Фензин-об 10» соответственно. Для получения суппозиторий комбинированного действия Фенсулкала и цетиризина из изучаемых композиций использованы два наиболее оптимальных состава для суппозиторий и Витебсол. Далее проводились исследования влияния суппозиторных основ с Фенсулкалом и цетиризином в процессе хранения на сроки годности исследуемых суппозиторий. Полученные результаты представлены в таб. 11.

Таблица 11

Результаты исследования стабильности суппозиторий «Фензин-об» и «Фензин-об 10» в процессе естественного хранения.

Лекарственная форма	Показатели	Период хранения в месяцах					
		0	3	6	12	18	24
Суппозитории «Фензин-об»	Йодное число	70	$\frac{65}{65}$	$\frac{64}{65}$	$\frac{68}{66}$	$\frac{67}{65}$	$\frac{66}{65}$
	Кислотное число	0,25	$\frac{0,26}{0,25}$	$\frac{0,27}{0,25}$	$\frac{0,28}{0,26}$	$\frac{0,29}{0,26}$	$\frac{0,31}{0,29}$
	ВПД, мин	5'22''	$\frac{5'14''}{5'12''}$	$\frac{5'11''}{5'16''}$	$\frac{4'18''}{4'26''}$	$\frac{4'00''}{4'39''}$	$\frac{3'67''}{4'43''}$
	Температура плавления, °С	37,0	$\frac{37,0}{37,0}$	$\frac{36,8}{37,0}$	$\frac{36,5}{36,8}$	$\frac{36,0}{36,5}$	$\frac{34,0}{35,0}$
Суппозитории «Фензин-об 10»	Йодное число	75	$\frac{73}{72}$	$\frac{72}{70}$	$\frac{68}{66}$	$\frac{70}{68}$	$\frac{65}{63}$
	Кислотное число	0,58	$\frac{0,60}{0,58}$	$\frac{0,61}{0,60}$	$\frac{0,63}{0,61}$	$\frac{0,64}{0,63}$	$\frac{0,66}{0,65}$
	ВПД, мин	5'15''	$\frac{5'04''}{5'00''}$	$\frac{5'11''}{5'16''}$	$\frac{4'18''}{4'26''}$	$\frac{4'00''}{4'39''}$	$\frac{3'67''}{4'43''}$
	Температура плавления, °С	36,8	$\frac{36,8}{36,8}$	$\frac{36,6}{36,2}$	$\frac{36,0}{36,5}$	$\frac{36,0}{36,0}$	$\frac{33,0}{35,0}$

Изучена индифферентность СО с облепиховым маслом с использованием физико-химических методов в разработанных вагинальных суппозиториях Фенсулкала комбинированного действия. Выявлено, что СО не мешает проведению анализа и позволяет идентифицировать облепиховое масло в суппозиториях как по высокому содержанию пальмитолеиновой кислоты, так и по последовательности выхода пиков. Изучены максимумы поглощения облепихового масла, СО и их смеси. Доказано, что СО не мешает количественной оценке суммы каротиноидов в облепиховом масле. Результаты количественного содержания суммы каротиноидов представлены в таблице 12.

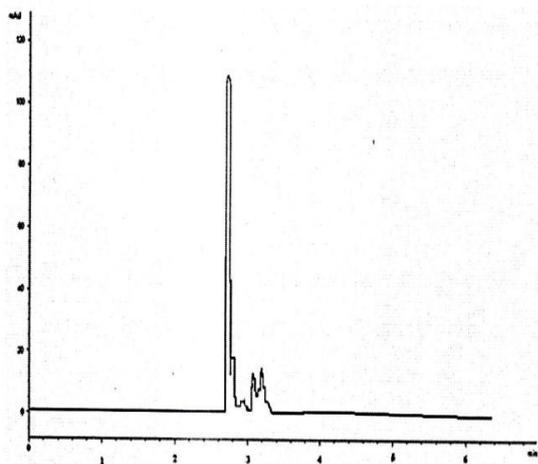
Таблица 12

Результаты количественного содержания суммы каротиноидов (в пересчете на β -каротин) в исследуемый смеси методом УФ-спектрофотометрии и их метрологические характеристики

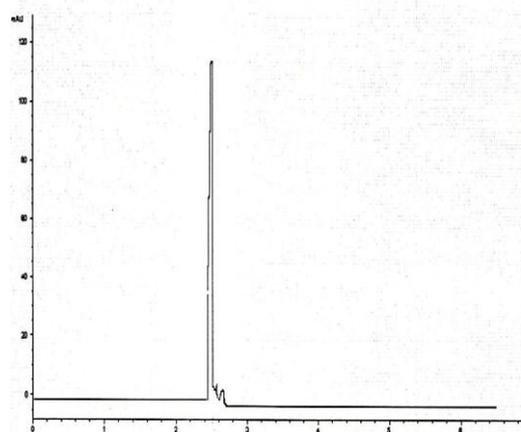
№	Содержание суммы каротиноидов (в пересчете на β -каротин), мг	Метрологическая характеристика
1	0,2880	$X_{cp}=0,2878$; $f=4$; $t(P;f)=2,78$; $S_2=0,28 \cdot 10^{-6}$; $S=0,000529$; $\Delta X_{cp}= 0,00147$; $\varepsilon_{cp}=0,2885 \%$

В дальнейшем сумму каротиноидов в суппозиториях фенсулгал с облепиховым маслом комбинированного действия определяли методом ВЭЖХ. Были найдены оптимальные хроматографические условия: колонка стеклянная размером 3,3x150 мм; заполненная сорбентом Сепарон CN и Сепарон SGX с размером частиц 5-7,5 мкм; температура колонки 30°C; подвижная фаза смесь из растворителей: изопропанол-гексан (1:99), детектирование при 436 нм; продолжительность анализа 5 мин.; объем вводимой пробы- 5 мкл. Полученные результаты приведены на рисунках 8,9.

Количественное содержание суммы каротиноидов (в пересчете на β -каротин) в лекарственной модельной смеси (ЛМС) методом ВЭЖХ представлены в таблице 13



**Рисунок 8. Хроматограмма
испытуемого образца облепихового
масла.**



**Рисунок 9. Хроматограмма
стандартного образца β -каротина.**

Таблица 13

Результаты количественного содержания суммы каротиноидов (в пересчете на β -каротин) методом ВЭЖХ и их метрологические характеристики

№	Навеска, г	Количество содержания * мг/%	Метрологические характеристики
1	0,0312	76,8	$X_{cp} = 76,42$; $f = 4$; $S = 0,4604$; $S^2 = 0,2120$; $\Delta X_{cp} = 0,572$; $E = 1,674\%$; $E_{cp} = 0,749\%$;
2	0,0309	76,0	
3	0,0310	77,0	
4	0,0305	76,0	
5	0,0300	76,3	

Седьмая глава диссертации «**Фармакологические доклинические исследования фенсулкала и бензкетозона в лекарственных формах в опытах *in vitro* и *in vivo***» посвящена фармакокинетическим исследованиям фенсулкала и бензкетозона в лекарственных формах. Проводились следующие исследования:

- обнаружение фенсулкала в биологических жидкостях;
- определение острой токсичности, кумулятивности и специфической активности фенсулкала в форме геля и его комбинированной лекарственной формы;

- определения общей токсичности, кумулятивности и противовоспалительной активности фенсулкала, бензкетозона в суппозиториях в их комбинированных лекарственных формах;

Также провели математическое моделирование фармакокинетических параметров суппозитория фенсулкала, что в следствии способствует прогнозированию эффективности фармакотерапии. Результаты доклинических испытаний исследуемых препаратов представлены в таблице 14.

Таблица 14

Результаты доклинических испытаний исследуемых препаратов

Препарат	Лек.форма			Место пров.	Вид и результаты испытаний				
	Субстанц.	Гель	Суппозит.		Токсичность		Кумул. Эффек.	Специф. Активность	Препарат сравнения
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Фенсулкал	+			ДВСИ М	LD 50 >10 г/кг	Не токс.	Не обладает кумулятив. Действием	Обладает противовосп. действием	«Цинепар Актив» произ. Marion Biotech Pvt.Ltd., Индия
Бензкетозон	+			ДВСИ М	LD 50 >10 г/кг	Не токс.	Не обладает кумулятив. Действием	Обладает противовосп. действием	«Цинепар Актив» произ. Marion Biotech Pvt. Ltd., Индия

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Фенсулкал		+		ДВСИ М	LD 50 >10 г/кг	Не токс. сигн.	Не обладает кумулятив. действием	Обладает противовосп пдействием	«Цинепар Актив» произ. MarionBiotechPv t. Ltd., Индия
Фензин		+		ДВСИ М	LD 50 >10 г/кг	Не токс.	Не обладает кумулятив. действием	Обладает противовосп действиес десенсибилизи рующим эффектом	«Цинепар Актив» произ. Marion Biotech Pvt. Ltd., Индия
Бензкетозон		+		ДВСИ М	LD 50 >10 г/кг	Не токс.	Не обладает кумулятив. действием	Обладает противовосп действием	«Цинепар Актив» произ. Marion Biotech Pvt. Ltd., Индия
Фенсулкал			+	ИБОХ АН РУз	LD 50 >10 г/кг	Не токс.	Не обладает кумулятив. действием	Обладает противовосп действием	Суппоз. Диклофенак натр. ООО Dentofill Plus, Узбекистан
Фензин-об (Фенсул- кал, цетиризин, Облепихов. масло)			+	ИБОХ АН РУз	LD 50 ≥5000 мг/кг	Не токс.	Не обладает кумулятив. действием	Обладает противовосп. действиими репаратив. свойством	Суппоз. Фенсулк ал, Диклофенак ООО Dentofill Plus, Узбекистан
Бензкетозон (Бензкетозон, Папайя)			+	ИБОХ АН РУз	LD 50 ≥5000 мг/кг	Не токс.	Не обладает кумулятив. действием	Обладает противовосп действием	Суппоз. Фенсулкал, Диклофенак ООО Dentofill Plus, Узбекистан

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Определены основные физико-химические и молекулярные свойства, а также кристаллические структуры субстанций фенсулкала и бензкетозона при помощи рентгеноструктурного анализа, а также спектроскопии ядерного магнитного и протонного магнитного резонанса.

2. Впервые определена кристаллическая структура моногидрата бензкетозоновой кислоты и проведены квантохимические расчеты. Результаты использованы для количественной оценки различных межмолекулярных взаимодействий в структуре. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (№2089586, 12.06.21г.).

3. Разработаны методики валидации идентификации фенсулкала и бензкетозона методом тонкослойной хроматографии и установлены такие валидационные характеристики как, чувствительность, воспроизводимость и специфичность методик. Разработаны методики анализа для «сквозной»

стандартизации фенсулкала и бензкетозона с использованием хроматографических и спектрофотометрических методов. Относительная ошибка методов для Фенсулкала равна для УФ-спектрофотометрического – 0,9%, хромато-спектрофотометрического – 1,9 % и для ВЭЖХ - 1,5%; для бензкетозона, данные показатели составили: для УФ-спектрофотометрического -0,9% и для ВЭЖХ – 1,2%.

4. Предложены методики качественного и количественного определения 3% геля фенсулкала и геля «Фензин» комбинированного действия при помощи хроматографических (ТСХ, ВЭЖХ) и оптических (спектрофотометрия) методов анализа. Проведена валидационная оценка разработанных методик ТСХ, ВЭЖХ и СФ определений фенсулкала и фенсулкала с цетиризином в разработанных гелях.

5. Определено, что суппозиторная основа не мешает проведению анализа и позволяет идентифицировать облепиховое масло в суппозиториях как по высокому содержанию пальмитолеиновой кислоты, так и по последовательности выхода пиков. Путем определения максимумов поглощения облепихового масла, суппозиторной основы и их смесей, доказано, что суппозиторная основа не мешает количественной оценке суммы каротиноидов в препарате

6. Предложены условия хроматографирования разработанной ВЭЖХ методики для количественной оценки суммы каротиноидов в вагинальных суппозиториях фенсулкала с облепиховым маслом. Метод ВЭЖХ предложен как наиболее точный и высокочувствительный метод для определения суммы каротиноидов в облепиховом масле (в пересчёте на β -каротин).

7. Методами естественного и ускоренного хранения установлены факторы, влияющие на стабильность суппозиторий «Фензин-об» и выявлено, что в процессе хранения в холодильной камере показатели качества данных суппозиторий не изменялись на протяжении 24 месяцев. Методом ВЭЖХ доказано отсутствие взаимодействия суппозиторной основы с действующими веществами суппозиторий «Фензин-об».

8. Доказана специфическая фармакологическая активность и безопасность 3% геля фенсулкала, а также отсутствие кумулятивного действия и наличие противовоспалительной и антиаллергической активности комбинированного оригинального лекарственного препарата «Фензин».

9. В результате научных исследований ГУП «Государственный Центр экспертизы и стандартизации ЛС, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз утверждены 4 нормативных документа и разрешены к применению в медицинской практике.

Субстанция фенсулкала (ФМ 42 Ёз–0185-2020, № DV/M 03588/10/20);

Субстанция бензкетозона (ФМ 42 Ёз–850-2020, № DV/M 03587/10/20);

Гель фенсулгал 3% для наружного применения (КФМ 42 Ёз -25290387-4563-2021, №- DV/M. 0382096/21);

«Фензин» гель для наружного применения (КФМ 42 Ёз–25290387-4562-2021, №DV/M.03934/10/21).

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

TILLAYEVA UMIDA MAHMUDJANOVNA

**METHODOLOGICAL APPROACH TO THE DEVELOPMENT OF
QUALITY CONTROL AND STANDARDIZATION OF DRUGS WITH
COMBINED ACTION CONTAINING OF PHENYLGLYOXYLIC ACID
DERIVATIVES**

15.00.02 – - pharmaceutical chemistry and pharmacognosy.

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc)**

Tashkent – 2021

The abstract of dissertation (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.1.DSc/Far29

The dissertation was complete at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Research consultant: **Rizaev Kamal Saidakbarovich**
Doctor of Medical Science

Official opponents: **Urmanova Flura Faridovna**
Doctor of Pharmaceutical science, professor

Tulaganov Abdukadir Abdurahmanovich
Doctor of Pharmaceutical Science, professor

Sung-Oh Huh
Doctor of Pharmaceutical Science, professor

Leading organization: **South Kazakhstan Medical Academy**

The defense of the thesis will take place «3rd» December 2021 at 14⁰⁰ hours at a meeting of the Scientific Council DSc 04 / 30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent Pharmaceutical Institute. Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Tel./fax: (+99871) 256-37-38, (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz

The thesis can be found in the Information Resource Center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 25). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Tel.:(+ 99871) 256-37-38.

The abstract of the thesis was sent «14» November 2021
(register of the dispatch protocol No 25 dated «17» November 2021).



A.F.Dusmatov
Deputy Chairman of scientific council
on conferment of scientific degrees,
D.Ph.Sc.

E.S.Karueva
Acting scientific secretary of
scientific council on conferment of
scientific degrees, D.Ph.Sc., professor

F.F.Urmanova
Chairman of scientific seminar at
scientific council on conferment of
scientific degrees, D.Ph.Sc.,
professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation (DSc))

The aim of the study is the scientific and methodological justification of quality control and standardization of medicines of combined action of phenylglyoxylic acid derivatives (fensulcal, benzketozone) in soft dosage forms (gels, suppositories).

The object of the study were selected substances of fensulcal, benzketozone, enzymatic extracts of the aboveground part of papaya, the substance of cetirizine hydrochloride, sea buckthorn oil.

The scientific novelty of the study is as follows:

methods of X-ray diffraction and spectroscopic (^1H and ^{13}C) analysis have been developed to determine the characteristics of substances of fensulcal and benzketazone in order to create molecules with a new biologically active effect;

for the first time, the molecular and crystal structure of the obtained benzketazone single crystal was experimentally and theoretically determined by X-ray diffraction analysis;

a unified methodological and scientifically-based approach to assessing the quality of medicines based on phenylglyoxylic acid derivatives (fensulcal and benzketozone), as well as their rational dosage forms using the method of «end-to-end» standardization has been developed;

the indifference of suppository bases in relation to active substances of combined action in dosage forms has been proved;

the expediency of combinations of fensulcal and benzketozone with the antihistamine drug cetirizine in gel dosage form is substantiated;

the expediency of combining fensulcal with cetirizine and sea buckthorn oil, as well as benzketozone with papaya (aboveground part) in suppository dosage forms is substantiated.

Implementation of the research results. Based on the results obtained during the creation of a methodological approach to the development of quality control and standardization of medicines of combined action of phenylglyoxylic acid derivatives:

The State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment of the State Unitary Enterprise has approved a pharmacopoeia article for the substance fensulkala (FS 42 Uz-0185-2020) and is approved for use in medicine (certificate No. DV/M.03587/10/20). As a result, it is possible to produce a domestic medicinal substance that is a derivative of phenylglyoxylic acid;

The State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment of the State Unitary Enterprise has approved a pharmacopoeia article for the substance benzketozone (FS 42 Uz-0850-2020) and is approved for use in medicine (certificate No. DV/M.03588/10/20). As a result, the possibility of producing a substance for the development of domestic medicines of nonsteroidal anti-inflammatory action was obtained;

The State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical

Devices and Medical Equipment of the State Unitary Enterprise approved the pharmacopoeia article of the enterprise for 3% fensulcal gel for external use (FSP 42 Shz–25290387-4563-2021) and is approved for use in medicine (certificate No. DV/M.03820/06/21). As a result, it is possible to expand the range of nonsteroidal anti-inflammatory drugs of domestic production;

The State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment of the State Unitary Enterprise approved the pharmacopoeia article of the enterprise for the gel «Fenzin» for external use (FSP 42 Shz–25290387-4562-2021) and is approved for use in medicine (certificate No. DV/M.03934/10/21). As a result, it is possible to expand the range of nonsteroidal anti-inflammatory and antiallergic drugs in mild dosage form;

Crystallographic data of benzketozonic acid monohydrate in the form of single crystals are deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center (deposit No. 2089586, 06/12/2011) and included in the database (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/cds-system/components/cds/e>). As a result, it is possible to synthesize new biologically active substances of similar action.

The structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, seven chapters, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 190 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I бўлим (I часть; I part)

1. Tillaeva U.M., Tillaeva G.U., Nazarkulov M.S., Gaibnazarova D.T., Rahmanova Z.A. Analysis of drugs containing enzymes in the Pharmaceutical market of the republic of Uzbekistan //World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences. - India. – 2020. – Vol. 6, Issue 1. - P. 1-4. (SJIF =6,129)

2. Tillaeva U.M., Rahmanova Z.A., Tilayeva G.U., Abduganiyev Sh.H., Yahyayev U.B. Studying of the interaction of suppository bases with medical substances of combined action in suppositories // World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences, India. – 2020. – Vol. 6, Issue 5. - P. 24-26 (SJIF =6,129).

3. Tillaeva U.M., Kasimova D.B., Gaibnazarova D.T., Yahyayev U.B. Validation of the method of spectrophotometric quantitative determination of benzketozone in a pharmaceutical active ingredient //World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences, India.-2020.Vol. 6, Issue 5.-P. 27-30 (SJIF =6,129).

4. Тиллаева У.М. Изучение индифферентности суппозиторной основы с облепиховым маслом с использованием физико-химических методов // Фармацевтический вестник Узбекистана - 2020. - №1. - С.52-55. (15.00.00., №4).

5. Тиллаева У.М. Использование ВЭЖХ методики (количественная оценка) для изучения индифферентности суппозиторной основы с облепиховым маслом // Фармацевтический вестник Узбекистана – 2020. - №2. - С 23-26. (15.00.00., № 4).

6. Tillaeva U.M., Kasimova D.B., Tillayeva G.U. Comparative analysis of spectrophotometric and HPLC methods for quantitative determination of Fensulcal in a substance //Indian Journal of Forensic Medicine &Toxicology. - 2020. - Volume 20, № 4. - P.141-149.. (Scopus=0,1).

7. Tillaeva U.M., Gaibnazarova D.T., Jalilov F.S., Abdullaev B.Sh. Significance, Effectiveness and Prospects of development of Enzyme Preparations in Modern Pharmaceutical Practice // Indian Journal of Forensic Medicine&Toxicology. – 2020. - Volume 14, №4.- P.7624-7652. (Scopus=0,1).

8. Tillaeva U.M., Tulaganov R.T. Study of the therapeutic activity of the gel of combined action //Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. – 2021.- Volume 32, Issue 2. – P.4219-4224. (Scopus=0,1)

9. Tillayeva U.M. Quality specification for combined action suppositories contating Benzketozon // Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. – 2021.-Volume 32, Issue 2. – P.4072-4078. (Scopus=0,1)

10. Tillaeva U.M., Rizayev K.S. Pharmacokinetic research of the «Fensulcal» suppositors and mathematical modeling of their parameters // Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. – 2021. - Volume 32, Issue 2. – P.4045-4049. (Scopus=0,1).

11. Тиллаева У.М., Туляганов Р.Т. Исследования фармакокинетических параметров суппозиториев «Фенсулгал» //Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2021. - №2. - С.279-290. (15.00.00., №6).

12. Tillaeva U.M., Tulyaganov R.T. Study of the therapeutic activity of combined action of «Fenzin» gel // World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences, India – 2021. - Volume 7, Issue 8.-P.194-197. (SJIF =6,129).

13. Tillaeva U.M., Olimov H.K., Tillaeva G.U. Study of the suppository basis using stereospecific analysis //World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences, India, 2021. - Volume 7, Issue 8.-P.198-205. (SJIF =6,129).

14. Tillaeva U.M., Tulyaganov R.T. A study on the cumulative effect of the suppositories combined action «Fenzin -OB « // World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences, India, 2021. - Volume 7, Issue 8.-P.206-212. (SJIF =6,129).

15. Тиллаева У.М. Изучение противовоспалительной активности Бензкетозона в суппозиториях комбинированного действия //Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2021. - №5. - С.229-235. (15.00.00., №6).

16. Тиллаева У.М., Туляганов Р.Т. Изучение кумулятивной активности геля комбинированного действия //Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2021. - №5. - С.229-235. (15.00.00., №6).

II бўлим (II часть; II part)

17. Tillaeva U.M. Development and unification of a thin-layer chromatographic method for the analysis of phensulkal in soft dosage forms // Journal of Hunan University (Natural Sciences), China, 2021.- Volume 48, Issue 10.-P.562-569.

18. Тиллаева Г.У., Касимова Д.Б., Тиллаева У.М., Гаибназарова Д.Т., Рахмонова З.А., Абдуганиев Ш.Х., Эргашев Х.Д. Мягкие и трансдермальные лекарственные средства используемые в республике // Тиббиетда янги кун. – Бухара, 2020. - №30/2. - С.244-249.

19. Тиллаева У.М., Касимова Д.Б., Рахмонова З.А., Гаибназарова Д.Т. Использование физико-химических методов для изучения индифферентности суппозиторной основы с облепиховым //Материалы II Международной научно-практической конф. «Современные достижения фармацевтической науки в создании и стандартизации лекарственных средств и диетических добавок, которые содержат компоненты природного происхождения». – Харьков, 2020. - С. 170-171.

20. Тиллаева У.М., Касимова Д.Б., Тиллаева Г.У., Рахмонова З.А., Гаибназарова Д.Т., Рахмонова З.А. Исследование лекарственных препаратов, содержащих ферменты на фармацевтическом рынке // Материалы IV Міжнародної науково-практичної конференції ЛІКИ-ЛЮДИНИ Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. – Харьков, 2020. - С.551-553.

21.Тиллаева У.М, Касимова Д.Б, Тиллаева Г.У, Гаибназарова Д.Т, Рахманова З.А, Жалилов Ф.С, Азизов У.М. Анализ противовоспалительных препаратов на рынке в Республике Узбекистан //Сборник тезисов. I республиканской научно-практической конференции фармакологов с международным участием. – Бухара, 2020. - С. 83.

22.Тиллаева У.М. Разработка методики выделения и обнаружения фенсулкала в биологических жидкостях // Матеріали Міжнародної науково-практичної Internet-конференції «Topical Issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy». - Харьков, 2020. - С.158-159.

23.Тиллаева У.М, Гаибназарова Д.Т. Валидация методики спектрофотометрического количественного определения Бензкетозона в фармацевтически активном ингредиенте // ИЗВЕСТИЯ ГГТУ Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с междун. участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации». – Москва, 2020. - №4. - С.283.

24.Тиллаева У.М., Гаибназарова Д.Т. Валидация унифицированной ВЭЖХ методики количественного определения фенсулкала в субстанции по показателю «Сходимость» //Материалы республиканской научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». – Ташкент, 2020. - С.219.

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

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 4. Адади 100. Буюртма № 65/21.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірограф» МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.