

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ИМАМАЛИЕВ БАХТИЁР АЛИШЕРОВИЧ

**АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ СИРТҚИ ТЕРАПИЯСИ УЧУН
МУЎЛАЖЛАНГАН ФИТОКОМПОЗИЦИЯНИ ФАРМАКОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.17 – фармакология ва клиник фармакология,
15.00.01 – дори технологияси**

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

Тошкент - 2020

Фалсафа доктори(PhD)диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Имамалиев Бахтиёр Алишервич

Атопик дерматитнинг сиртки терапияси учун мулжалланган
фитокомпозицияни фармакологик хусусиятлари ва технологиясини ишлаб
чиқиш..... 3

Имамалиев Бахтиёр Алишервич

Фармакологические свойства и разработка технологии фитокомпозиции, для
наружной терапии atopического дерматита..... 19

Imamaliyev Bakhtiyor Alisherovich

Pharmacological properties and development of phytocomposition technology, for
topical therapy of atopie dermatitis..... 35

Эълон килинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 38

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

ИМАМАЛИЕВ БАХТИЁР АЛИШЕРОВИЧ

АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ СИРТҚИ ТЕРАПИЯСИ УЧУН
МУЎЖАЛЛАНГАН ФИТОКОМПОЗИЦИЯНИ ФАРМАКОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

14.00.17 – фармакология ва клиник фармакология,
15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент - 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Fag41 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.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Файзиева Зиёда Тураевна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Илмий маслаҳатчи:	Файзуллаева Нодира Султановна фармацевтика фанлари номзоди, доцент
Расмий оппонентлар:	Исмаилова Мохинур Гафуровна фармацевтика фанлари доктори, профессор Сыров Владимир Николаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси академик А.С. Садиков номидаги «Биоорганик кимё институти»

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Fag.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «17» ноябры соат 12⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-ўй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz.)

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (8 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-ўй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2020 йил «24» октябры кўни тарқатилди.

(2020 йил «24» октябры даги 8 рақамли реестр баённомаси)



К.С. Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Б.Ш. Шоисламов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, ривожланган давлатлар орасида атопик дерматитнинг дунё бўйлаб тарқалиши 5-30% ни ташкил қилади. Ҳозирги кунда атопик дерматит билан касалланиш сезиларли даражада ошгани сабабли, маҳаллий хом ашё асосида юқори биологик самарадорликка эга дори воситаларини яратиш ўта муҳим вазифалардан ҳисобланади.

Жаҳонда аллергодерматозларни сиртки комплекс даволаш ҳамда олдини олиш борасида доривор ўсимликлардан фойдаланиш бўйича кенг қамровли илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада маҳаллий доривор ўсимликлардан фитойиғмалар тайёрлаш, улардан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, олинган экстрактларнинг сифатини баҳолаш, фармако-токсикологик тадқиқотларни ўтказишни тақозо этмоқда.

Республикамизда доривор ўсимликлардан препаратлар яратилиши натижасида безарар, сифатли ва самарали препаратлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналишида мувофиқ «...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш...»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, аллергодерматозларни даволаш учун оригинал, юқори самарадорликка эга, хавфсиз дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ-4670-сонли, 2019 йил 6 майдаги «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ-4310-сонли, 2019 йил 10 апрелдаги «2019 - 2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПФ-5707-сонли қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2015 йил 20 апрелдаги «Доривор ўсимликлар асосидаги дори воситаларини ва биологик фаол қўшимчаларни (БФҚ) маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқаришни ривожлантиришнинг чора-тадбирлари» тўғрисидаги 32-сон баёни ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур илмий

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қўлланилган доривор ўсимликларни ўрганиш, улар асосида дори препаратларни яратиш, фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш бўйича республикамізда А.Г.Курмуков, Х.У.Алиев, А.Я.Ибрагимов, Ф.Ф. Урманова, Х.М.Комилов, А.Қ.Ганиев, Л.В. Епишеванинг илмий ишлари алоҳида ўрин тутмоқда.

Бу борада амалга оширилаётган илмий изланишлар доирасида, аллергодерматозларни даволашда қўлланиладиган воситалар, уларнинг яратилиши, специфик фаоллиги ўрганиш муҳим аҳамиятга эгадир. МДХ ва дунё миқёсида аллергодерматозларга қарши таъсирга эга дори воситаларни яратиш, уларни фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш бўйича В.С.Смирнов, Т.Н.Саватеева-Любимова, А.В.Саватеев, Ю.К.Скрипкин, Е.А.Теунова, З.Д.Хаджиева томонидан олиб борилган тадқиқотлар аҳамиятга моликдир.

Юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, маҳаллий доривор ўсимликлар асосида препаратларни яратиш ва уларнинг фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш зарурияти юзага келмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» ва «Физиологик фаол моддалар ва биологик фаол қўшимчаларнинг фармако-токсикологиясини ўрганиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг максади атопик дерматитни сиртки даволаш учун тавсия этилган янги фитокомпозициянинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

атопик дерматитни сиртки даволаш учун тавсия этилган фитокомпозициянинг таркибини ишлаб чиқиш;

ишлаб чиқилган фитокомпозициядан суюқ экстракт технологиясини яратиш;

суюқ экстрактнинг сифатини баҳолаш усулини ишлаб чиқиш ва стандартлаштириш;

тавсия этилаётган суюқ экстрактнинг турғунлигини ўрганиш;

фитокомпозициядан олинган суюқ экстрактнинг ўткир, нимўткир ва сурункали токсиклигини ўрганиш;

суюқ экстрактнинг китикловчи хусусиятини ва аллергенли (сезгирлаштирувчи) таъсирини ўрганиш;

таклиф этилаётган суюқ экстрактнинг умумий фармакологик фаоллигини ўрганиш;

атопик дерматитни даволаш учун тавсия этилаётган суюқ экстрактнинг

антиаллергик фаоллигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида фитокомпозиция таркибига кирувчи доривор ўсимликлар ҳамда улар асосидаги олинган суюқ экстракт.

Тадқиқотнинг предмети фитокомпозиция ҳамда суюқ экстракт таркиби ва технологиясини яратиш, сифатини баҳолаш, фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишини бажаришда ментал моделлаштириш ва ранжировка усуллари, физик-кимёвий усуллардан спектрофотометрия, гравиметрия қўлланилган. Суюқ экстрактнинг токсикологик хусусиятлари анъанавий усулда ўрганилди. Препаратнинг умумий фармакологик таъсири гематологик ва биокимёвий қон параметрларидаги ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда умумий қабул қилинган усул бўйича амалга оширилди. Антиаллергик фаолликни контактли аллергиясиз моделида ўрганилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

маҳаллий доривор ўсимликлар асосида фитокомпозиция таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

турли омиллар таъсирини аниқлаган ҳолда ажратманинг турғунлигини пасайтирувчи балласт моддаларни ажралиб чиқишини камайтирадиган ва фаол моддаларни микдорига таъсир этмайдиган суюқ экстракт технологияси яратилган;

суюқ экстрактнинг сифат кўрсаткичлари аниқланган;

атопик дерматитни даволаш учун мўлжалланган суюқ экстрактнинг безарарлиги (ўткир токсиклиги, нимўткир ва сурункали токсиклиги, маҳаллий таъсирчанлиги ва аллергия чакирувчи хусусияти, умумий фармакологик таъсири) исботланган;

суюқ экстрактнинг антиаллергик фаоллиги синтетик дори воситалар (топик глюкокортикостероидлар, антигистаминлар ва анъанавий дорилар)дан кам эмаслиги, баъзи ҳолларда улардан устун эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

атопик дерматитни даволаш учун таклиф этилаётган суюқ экстрактнинг турғунлиги асосланган;

фитокомпозиция асосида олинган суюқ экстракт учун меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилган;

суюқ экстрактни клиник шароитда қўллаш бўйича йўриқнома яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотлар амалдаги GLP минтақавий стандарти – «Яхши лаборатория амалиёти», ISO 9001, «Экспериментал ва илмий мақсадларда ишлатиладиган умуртқали ҳайвонларни ҳимоя қилиш бўйича Европа конвенциясининг» қоидаларига мувофиқ ўтказилди. Шунингдек, фармако-токсикологик тадқиқотлар ўтказилганда, камида 10-14 кун давомида карантиндаги соғлом ҳайвонлар ишлатилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор атопик дерматитни даволаш учун

махаллий доривор ўсимликлар асосидаги фитокомпозициядан балласт моддаларни камайтириб, асосий таъсир этувчи фаол моддалар микдорини саклаб колган ҳолда суюқ экстракт технологияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти фитокомпозиция асосидаги суюқ экстракт учун корхона фармакопея мақоласининг ишлаб чиқилиши ва уни тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш учун ЎзР ССВнинг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга кўриб чиқиш учун тақдим этилиши ҳамда суюқ экстракт таркиби ва технологиясига ихтиро патенти олинганлиги билан изоҳланади. Бу эса суюқ экстрактни саноат шаронтида ишлаб чиқаришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Атопик дерматитнинг сиртки терапияси учун мўлжалланган фитокомпозицияни фармакологик хусусиятлари ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

суюқ экстракт учун корхона фармакопея мақола лойиҳаси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати, «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКнинг 2020 йил 26 февралдаги 41-сон шартномаси). Мазкур корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши атопик дерматитни даволаш учун суюқ экстрактни ишлаб чиқариш имконини беради;

ўтказилган клиник олди синовлар ҳисоботларига асосан суюқ экстракт учун специфик фармакологик фаоллиги текширилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада, атопик дерматитни даволашда ишончли фаолликка эга ва безарар дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, ихтирога патент олинган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотларнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган. Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Атопик дерматит, унинг фармакотерапия тамойиллари ва суюқ экстрактлар ҳақида умумий маълумотлар» биринчи боби атопик дерматит патологияси бўйича адабиётларни ўрганишга, сиртки терапия тамойилларига, аллергия дерматозларни даволашда дерматологияда ишлатиладиган препаратлар ва доривор ўсимликларга бағишланган. Биринчи бобида, шунингдек, суюқ экстрактларни ишлаб чиқариш технологияси ҳақида маълумот берилган.

Иккинчи бобда «Фитоаллергодерм» суюқ экстрактини таркибини ва технологиясини яратиш» суюқ экстракти таркиби ва технологияси бўйича тадқиқотлар келтирилган. Фитокомплекс таркибини ишлаб чиқишда ақлий моделлаштириш ва ранжировка усуллари қўлланилган.

АТД сиртки терапиясининг мақсади яллиғланиш реакциясини бартараф этиш ва десенсибилизация қилувчи таъсирни таъминлаш, шунингдек кичишиш, оғриқ, ачишиш, қуруқликни камайтириш, иккиламчи инфекцияларни даволаш ва теридаги морфологик ўзгаришларни бартараф этишдан иборат.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда биз фитокомплекс таркибини ишлаб чиқдик: уч рангли бинафша (ер устки қисми) 3,0; оддий хоп (конуслари) 2,0; қизилмия (илдизи) 2,0; дорихона мойчеаги (гуллари) 1,0; газанда ўти (барглари) 1,0; тирноқгул (гуллари) 1,0; қирик бўғим (ер устки қисми) 1,0.

Суюқ экстрактлар технологиясини ишлаб чиқишда модификацияни қўллаган ҳолда мацерация усули ишлатилган: дастлабки намлаш сўнг бўқтириш усули; мацерация ва кейинги суюлтириш усули (совук усули); мацерация ва кейинги суюлтириш усули (иссиқ усул).

Дастлабки намлаш сўнг бўқтириш мацерация усули (Технология №1).

Технологиянинг моҳияти: хом ашёни 70% этанол билан олдиндан намлаш ва хом ашёни тўлиқ бўқиш ҳолатига етказиш, кейин бўккан хом ашёдаги этанол концентрациясини 40% етказиш учун зарур бўлган миқдорда тоза сув (90-100° С) билан аралаштириш эди.

Биз экспериментал равишда қуйидаги технологик параметрларни аниқладик: хом ашёни майдалашнинг макбул ўлчамлари: ўтлар, гуллар ва барглари учун 4-5 мм; илдизлар учун 3 мм. Хом ашёнинг тўлиқ бўқиш вақти - 4 соат. Хом ашёнинг бўқиши учун зарур бўлган экстрактив модда миқдори 3,1 мл/г ни ташкил қилади. Экстракция пайтида динамик мувозанатга эришиш вақти 4 соат.

Дастлабки намлаш сўнг бўктириш мацерация тамойилидан фойдаланиб, биз куйидаги технологияни ишлаб чиқдик: 11 кг хом ашёни 34 л 70% этанол билан намланди ва 4 соат давомида бўқишга қолдирилди. Кейин бўккан хом ашёни 40% концентрациясида этанол олиш учун 26 л тозаланган сув (90-100° С) билан аралаштирилди, ва 4 соат давмида бўктирилди. Сўнг аралашма сузиб олинди ва 3 кун давомида 10 °С дан юқори бўлмаган ҳароратда тиндирилди ва сўнг филтрланади. Натижада 25 л суюқ экстракт олинган (1:2,5).

Мацерация ва кейинги суюлтириш усули (совук усули) (Технология №2). Технологиянинг моҳияти хом ашёни 70% этанол билан олдиндан бўктириш ва хом ашёни динамик мувозанатга етқизиш, сўнгга экстрактни 40% концентрациясида этанол олиш учун зарур бўлган миқдорда тозаланган сув (хона ҳароратида) билан суюлтириш эди.

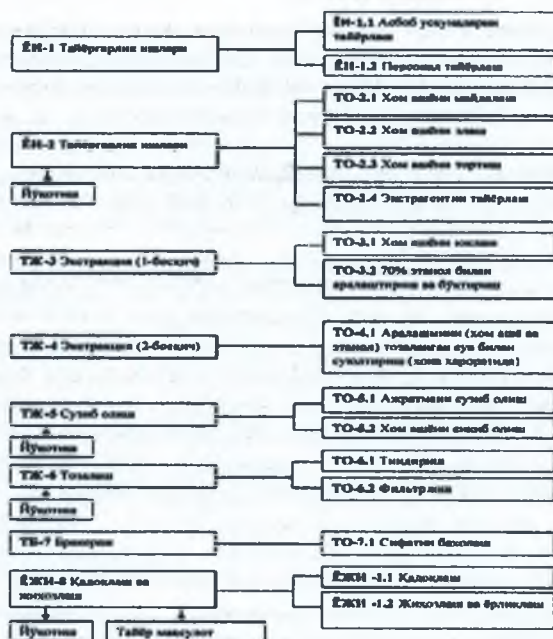
Биз экспериментал равишда куйидаги технологик параметрларни аниқладик: хом ашёни майдалашнинг макбул ўлчамлари: ўтлар, гуллар ва барглрар учун 5 мм гача; илдизлар учун 3 мм гача. Оптимал нисбати хом ашё: экстрагент – 1:10. Экстракция пайтида динамик мувозанатга эришиш вақти - 8 соат (I – босқич учун), 1 соат (II – босқич учун).

Мацерация ва кейинги суюлтириш усули (совук усули) тамойилидан фойдаланиб, биз куйидаги технологияни ишлаб чиқдик (1-расм): 11 кг хом ашёни 66 л 70% этанолга аралаштирилди ва 8 соат давомида бўктирилди. Сўнг аралашмага этанолнинг 40% концентрациясини олиш учун 44 л тозаланган сув куйилди (хона ҳароратида) ва 1 соат давомида бўктирилди. Сўнг аралашма сузиб олинади ва 3 кун давомида 10 °С дан юқори бўлмаган ҳароратда тиндирилади ва сўнг филтрланади. Натижада 75 л суюқ экстракти олинган (1: 6,8).

Мацерация ва кейинги суюлтириш усули (иссик усули) (Технология №3). Технологиянинг моҳияти хом ашёни 70% этанол билан олдиндан бўктириш ва хом ашёни динамик мувозанатга етқизиш, сўнгга экстрактни 40% концентрациясида этанол олиш учун зарур бўлган миқдорда тозаланган сув (90-100° С) билан суюлтириш эди.

Биз экспериментал равишда куйидаги технологик параметрларни аниқладик: хом ашёни майдалашнинг макбул ўлчамлари: ўтлар, гуллар ва барглрар учун 5 мм гача; илдизлар учун 3 мм гача. Оптимал нисбати хом ашё: экстрагент – 1:10. Экстракция пайтида динамик мувозанатга эришиш вақти - 8 соат (I – босқич учун), 1 соат (II – босқич учун).

Мацерация ва кейинги суюлтириш усули (совук усули) тамойилидан фойдаланиб, биз куйидаги технологияни ишлаб чиқдик (1-расм): 11 кг хом ашёни 66 л 70% этанолга аралаштирилди ва 8 соат давомида бўктирилди. Сўнг аралашмага этанолнинг 40% концентрациясини олиш учун 44 л тозаланган сув куйилди (90-100° С) ва 1 соат давомида бўктирилди. Сўнг аралашма сузиб олинади ва 3 кун давомида 10 °С дан юқори бўлмаган ҳароратда тиндирилади ва сўнг филтрланади. Натижада 75 л суюқ экстракти олинган (1: 6,8).



1-расм. Мацерация ва кейинги суюлтириш усули (совук усули) суюк экстрактнинг технологик схемаси

Ишлаб чиқилган технологияларни қиёсий баҳолаш. Олинган маълумотлар асосида қуйидаги хулосага келдик (1-жадвал). №1 технология бўйича суюк экстрактни олгандан сўнг, максимал равишда тўйинган экстракт олиш кузатилади, бу энг юқори қуруқ қолдикнинг мавжудлиги билан изоҳланади, аммо экстрактив моддаларнинг ажралиши №2 ва №3 технологиялардан сезиларли даражада пастдир. №2 технологияда экстрактив моддаларнинг ажралиши юқори миқдорда кузатилади, аммо №1 технологияга нисбатан қуруқ қолдиқ миқдори паст бўлди. №3 технология шароитида №2 технология билан биргаликда экстрактив моддаларнинг ажралиши юқори миқдорда ҳам кузатилди, аммо №1 технологияга нисбатан қуруқ қолдик миқдори паст бўди. Шунинг ҳам айтиш керакки, №2 ва №3 технологиядаги қуруқ қолдик ва экстрактив моддаларни ажралиши деярли бир хил.

1-жадвал

Ишлаб чиқилган технологияларни қиёсий баҳолаш натижалари

Экстракция усули	Қуруқ қолдик, %	Экстрактив моддалар ажралиши, %
Технология №1	3,81	10,17
Технология №2	2,10	14,86
Технология №3	2,25	15,50

Юкорида келиб чиққан натижаларга кўра, технологик нуқтаи назардан энг самарали №2 ва №3 технологиялар, №2 технология эса истиқболлироқ, чунки ундаги экстракция жараёни иссиқ шароитда эмас хона ҳароратида содир бўлади. Маълумки иссиқ шароит биологик фаол моддаларга зарарли таъсир кўрсатади ва яқуний маҳсулотнинг фармакологик фаоллигини пасайтиради. Атопик дерматитнинг ташқи терапияси учун тавсия этилган кўп компонентли фитокомпозициядан суяқ экстракт олиш учун №2 технология истиқболлигини кўрсатди.

Бироқ, ишлаб чиқилган технология мутлақо янги бўлганлиги сабабли, унинг самарадорлигини баҳолаш учун биз прототип – анъанавий мацерация усули билан қиёсий баҳолаш жараёнини ўтказдик.

Бунинг учун биз 50% этанолда 1:10 нисбатда анъанавий мацерация усулида (прототип) «Фитоаллергодерм» суяқ экстрактини ишлаб чиқдик. Кейин биологик фаол моддаларнинг ажралиши бўйича ишлаб чиқилган технологияни прототип билан қиёсий баҳолаш ўтказилди.

Биологик фаол моддаларнинг ажралишини баҳолаш натижасида (2-жадвал) флавоноидлар, эфир мойлари, глицирризин кислота, кремнийорганик бирикмалари, каротиноидлар ва хлорофилларнинг ажралишида ишлаб чиқилган усул ва прототип ўртасида сезиларли фарқлар йўқлигини кўрсатди. Аммо куруқ колдикни % пасайиш кузатилмоқда.

Олинган натижа шу нарсани кўрсатадики, ишлаб чиқилган усулдан фойдаланганда баласт моддаларининг кам ажралиши кузатилади, аммо суяқ экстрактни фармакологик таъсирига жавоб берадиган асосий биологик фаол моддаларнинг ажралиши ўзгаришсиз қолади. Ва бу шуни кўрсатадики, атопик дерматитнинг сиртқи терапияси учун тавсия этилган ишлаб чиқилган суяқ экстракти усули прототипга нисбатан катта афзалликларга эга, чунки ишлаб чиқилган усули билан суяқ экстракт олганда экстракт баласт моддалардан сезиларли даражада тозаланган бўлади.

Учинчи бобда «Фитоаллергодерм» суяқ экстрактни стандартлаштириш ва сифтини баҳолаш усулларини ишлаб чиқиш» суяқлик экстракти натижаларини стандартлаштириш ва сифатини баҳолаш усулларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар келтирилган. Флавоноидлар, эфир мойлари, глицирризин кислота, кремнийорганик бирикмалари, каротиноидлар ва хлорофилларнинг таркиби ўрганилди ва меърий хужат (МХ) кўрсаткичлари учун сифат меърлари ишлаб чиқилди. Синовлар оғир металллар ва микробиологик тозаллиги кўрсаткичлари бўйича фармакопея усуллари ёрдамида ўтказилди. Шунингдек, барқарорлик ўрганилди ва «табiiй қариш» усули билан суяқ экстрактнинг яроқлилик муддати белгиланди.

Тадқиқот натижаларига кўра сифатни баҳолаш усуллари ва МХ кўрсаткичлари учун сифат меъёрлари ишлаб чиқилган ва стандартлаш амалга оширилган (3-жадвал).

**Биологик фаол ва экстрактив моддалар ажралишини ўрганиш
натижалари ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=3$)**

Ўрганилган кўрсаткич	Ишлаб чиқилган технология (ихтиро)	Анъанавий мацерация (прототип)	Хулоса
Флавоноидлар (в %)	0,08933 (0,06850÷0,11017)	0,09300 (0,08803÷0,09797)	Таққослаш мумкин
Каротиноидлар (в мг%)	0,09133 (0,07236÷0,11031)	0,09567 (0,07669÷0,11464)	Таққослаш мумкин
Хлорофиллар (в мг%)	1,81867 (1,40502÷2,23231)	1,92767 (1,51402÷2,34131)	Таққослаш мумкин
Глицирризин кислота (в %)	0,51267 (0,29319÷0,73214)	0,46167 (0,13227÷0,79107)	Таққослаш мумкин
Эфир мойи (в %)	0,18600 (0,12973÷0,24227)	0,18133 (0,13431÷0,22836)	Таққослаш мумкин
Кремнийорганик бирикмалар (в %)	0,06033 (0,02878÷0,09189)	0,05800 (0,03766÷0,07834)	Таққослаш мумкин
Экстрактив моддаларнинг куруқ қолдики (в %)	2,04033 (2,00508÷2,07558)	2,55267 (2,51182÷2,59351)	Ишлаб чиқилган усулда камроқ

«Фитоаллергодерм» суюқ экстрактини стандартлаштириш натижалари

Сифат кўрсаткичи	Усул	МХ буйича сифат нормалари
Таъриф	Органолептик	Ўзига хос ҳидли, аччиқ, қуйдирадиган ҳамда шириш таъмга эга бўлган, яшил-жигар рангли суюқлик. Сақлаш вақтида озгина хиралашишга йўл қўйилади.
Чинлик	Рангли реакция Спектрофотометрия	Флавоноидлар: $FeCl_3$ билан қора-яшил ранг бериш (флавоноидлар). Флавоноидлар: $NaOH/KOH$ билан жигар ранг сариқ тус билан бериш (флавоноидлар). Флавоноидлар: 350 дан 450 нм гача бўлган оралиқда 407 ± 5 нм максимал ютилиш кузатилиши керак (флавоноидлар).
	Рангли реакция	Глицирризин кислота: сариқ ранг хираллик (глицирризин кислотаси).
	Спектрофотометрия	Каротиноидлар: 350 дан 450 нм оралиғида 402 ± 5 нм максимал нур ютилиши кузатилиши керак (каротиноидлар).
	Спектрофотометрия	Хлорофиллар: 600 дан 700 нм оралиғида 670 ± 5 нм максимал нур ютилиши кузатилиши керак (хлорофиллар).
Оғир металллар	Фармакопея	0,01% ошмаслик керак.
Этанол	Фармакопея	30% кам бўлмаслик керак.
Микробиологи	Фармакопея (2 тоифа,	1 мл препарат таркибида аэроб бактериялар

к тозалик	ДФ 12 га биноан)	ва замбургуларнинг умумий сонидан (жами) 10^2 тадан ошмаслик керак, Enterobacteriaceae ва бошқа грам-манфий бактериялардан 10^1 тадан ошмаслик керак, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus бўлмаслик керак.
Микдорий таҳлил	Спектрофотометрия	Флавоноидлар 0,06% кам бўлмаслик керак.
	Тузлаш усули	Эфир мойлари 0,3% кам бўлмаслик керак. Эфир мойлари 0,1% кам бўлмаслик керак.
	Альтернатив усул	
	Спектрофотометрия	Глицирризин 0,3% кам бўлмаслик керак.
	Гравиметрия	Кремнийорганик бирикмалар 0,02% кам бўлмаслик керак.
Сакланиш муддати		2 йил.

Тўртинчи бобда «Фитоаллергодерм» суюқ экстрактини фармако-токсикологик тадқиқотлари» ўткир, нимўткир ва сурункали токсиклик, маҳаллий китиклаш хусусияти ва аллергия чақириш (сенсibiliзация) хусусияти, умумий фармакологик ва антиаллергик фаоллик кўрсаткичлари бўйича фармако-токсикологик тадқиқотлар келтирилган.

Ўткир, нимўткир ва сурункали токсиклик анъанавий усулда ўрганилди. Маҳаллий китикловчи таъсири умум қабул қилинган усулда интакт албинос куёнларда конъюнктивал синамаси ва териға суриш орқали ўрганилди. Аллергия чақирувчи таъсири сенсibiliзация бўлган хавонларда конъюнктивал синамаси ва териға суриш орқали ўрганилди.

Препаратнинг умумий фармакологик таъсири гематологик ва биокимёвий кон параметрларидаги ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда умумий қабул қилинган усул бўйича амалга оширилди. Антиаллергик фаоллиқни ўрганиш скипидарни териға суришдан келиб чиққан контактли аллергия дерматит моделида (1-модел), шунингдек, 2,4-динитрофторобензол (2-модел) терининг суришдан келиб чиққан контактли аллергия дерматит моделида ўтказилди.

Ўткир токсиклиқни ўрганиш натижаларига кўра $LD_{50} > 3000$ мг/кг (териға қўллаш учун), токсиклик классификаторига кўра, препарат бешинчи токсиклик синфига киради (амалда токсик эмас).

Нимўткир, сурункали токсиклик ва умумий фармакологик фаоллиқни ўрганиш натижалари препаратнинг деярли тўпланмаслиғи ва ҳаётий органлар ва тизимларға токсик таъсирининг йўқлиғини кўрсатди, ва бу нарсa гематологик, биокимёвий² ва гистологик³ тадқиқотлар билан тасдиқланди (2-расм). Шунингдек, препарат маҳаллий китикловчи ва аллергия чақирувчи таъсирига эға эмаслиғи аниқланди.

Терпинтин мойи териға суриш натижасида келиб чиқадиган аллергия

² Гематологик ва биокимёвий кон таҳлиллар МЧЖ «Med Standart» илмий-тадқиқот маркази базасида ўтказилди, муаллифлар кўрсатган ёрдамлари учун миннатдорчилик билдирмоқдалар.

³ Гистологик тадқиқотлар «Тошкент давлат стоматология институти клиникаси» базасида олиб борилди (Патоморфологик қисм бўйича маслаҳатчи - т.ф.н. Ренназарова Гулсара Джамоловна), муаллифлар кўрсатган ёрдамлари учун миннатдорчилик билдирмоқдалар.

дерматит моделида препаратнинг антиаллергик фаоллигини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, синов препарати ҳам профилактик, ҳам даволовчи режимда синтетик аналоглардан кам бўлмаган ишончли антиаллергик таъсирга эга (4, 5, 6-жадваллар).

4-жадвал

**Антиаллергик фаоллиқни ўрганиш натижалари – профилактика
режими (умумий аллергия реакцияни камайитириши бўйича)**
($M \pm m$; $p=0,05$; $n=12$)

Гуруҳ	Натижа	Эффект, %
Контроль	9,875 (8,199+11,551)	-
«Фитоаллергодерм» (67 мг/кг дозада)	11,375 (9,854+12,896)	0%
«Фитоаллергодерм» (33 мг/кг дозада)	7,417 (5,897+8,936)	24,89%
«Фитоаллергодерм» (22 мг/кг дозада)	6,458 (5,576+7,341)	34,60%
«Фитоаллергодерм» (13 мг/кг дозада)	8,542 (7,542+9,541)	13,50%
«Псило-Бальзам» гель (12 мг/кг дозада)	7,292 (5,709+8,874)	26,16%
«Псило-Бальзам» гель (6 мг/кг дозада)	8,417 (7,689+9,144)	14,76%
«Дермовейт» крем (0,4 мг/кг дозада)	5,458 (4,121+6,796)	44,73%
«Дермовейт» крем (0,2 мг/кг дозада)	9,375 (7,915+10,835)	5,06%
«Рух» суритмаси (120 мг/кг дозада)	5,250 (3,351+7,149)	46,84%
«Рух» суритмаси (60 мг/кг дозада)	7,917 (6,793+9,041)	19,83%

5-жадвал

**Антиаллергик фаоллиқни ўрганиш натижалари – даволаш режими
(умумий аллергия реакцияни камайитириши бўйича)**
($M \pm m$; $p=0,05$; $n=12$)

Гуруҳ	Натижа	Эффект, %
Назорат	21,50 (19,91+23,09)	-
«Фитоаллергодерм» (67 мг/кг дозада)	15,50 (13,98+17,02)	27,9%
«Фитоаллергодерм» (33 мг/кг дозада)	13,08 (11,32+14,85)	39,2%
«Фитоаллергодерм» (22 мг/кг дозада)	15,25 (14,01+16,49)	29,1%
«Фитоаллергодерм» (13 мг/кг дозада)	15,58 (13,12+18,04)	27,5%
«Псило-Бальзам» гель (12 мг/кг дозада)	15,58 (14,06+17,10)	27,5%
«Псило-Бальзам» гель (6 мг/кг дозада)	13,25 (11,17+15,33)	38,4%
«Псило-Бальзам» гель (3 мг/кг дозада)	16,58 (15,30+17,87)	22,9%
«Дермовейт» крем (0,4 мг/кг дозада)	13,00 (10,90+15,10)	39,5%
«Дермовейт» крем (0,2 мг/кг дозада)	14,58 (11,20+17,97)	32,2%
«Рух» суритмаси (120 мг/кг дозада)	12,83 (10,92+14,74)	40,3%
«Рух» суритмаси (60 мг/кг дозада)	11,75 (10,06+13,44)	45,3%
«Рух» суритмаси (30 мг/кг дозада)	16,33 (14,75+17,92)	24,0%

**Антиаллергик фаолликни ўрганиш натижалари – даволаш режими
(тикланиш вакти бўйича – суткаларда) ($M \pm tm$; $p=0,05$; $n=12$)**

Гуруҳ	Натижа	Эффект, %
Назорат	8,33 (7,60÷9,07)	-
«Фитоаллергодерм» (67 мг/кг дозада)	4,92 (4,49÷5,34)	40,9%
«Фитоаллергодерм» (33 мг/кг дозада)	4,83 (4,18÷5,49)	42,0%
«Фитоаллергодерм» (22 мг/кг дозада)	5,33 (4,55÷6,12)	36,0%
«Фитоаллергодерм» (13 мг/кг дозада)	6,00 (5,14÷6,86)	28,0%
«Псило-Бальзам» гель (12 мг/кг дозада)	5,83 (4,76÷6,91)	30,0%
«Псило-Бальзам» гель (6 мг/кг дозада)	4,58 (3,90÷5,27)	45,0%
«Псило-Бальзам» гель (3 мг/кг дозада)	6,42 (5,99÷6,84)	22,9%
«Дермовейт» крем (0,4 мг/кг дозада)	5,08 (4,21÷5,96)	39,0%
«Дермовейт» крем (0,2 мг/кг дозада)	6,00 (4,59÷7,41)	28,0%
«Рух» суритмаси (120 мг/кг дозада)	4,67 (4,10÷5,23)	43,9%
«Рух» суритмаси (60 мг/кг дозада)	4,58 (4,01÷5,16)	45,0%
«Рух» суритмаси (30 мг/кг дозада)	6,67 (6,04÷7,29)	19,9%

2,4- динитрофторбензолнинг терига сурилиши натижасида келиб чиққан контакт аллергия дерматит моделида препаратнинг антиаллергик фаоллигини ўрганиш натижалари синов препарат таъсири «Рух» суритмасидан қолишмаслигини ва «Дермовейт» билан «Псило-Бальзамдан» устунлигини кўрсатди (7 ва 8 жадваллар).

**Антиаллергик фаолликни ўрганиш натижалари – даволаш режими
(умумий аллергия реакцияни камайтириши бўйича) ($M \pm tm$; $p=0,05$; $n=12$)**

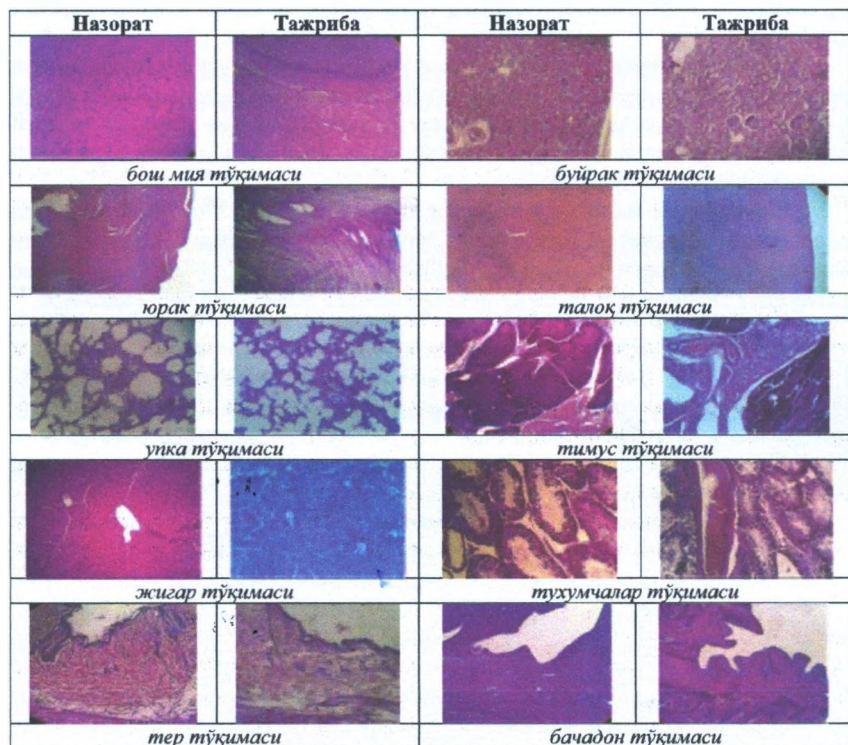
Гуруҳ	Натижа	Эффект, %
Назорат	51,50 (46,89÷56,11)	-
«Фитоаллергодерм» (67 мг/кг дозада)	30,92 (28,19÷33,64)	40,0%
«Фитоаллергодерм» (33 мг/кг дозада)	34,58 (33,02÷36,15)	32,9%
«Фитоаллергодерм» (22 мг/кг дозада)	36,00 (33,26÷38,74)	30,1%
«Фитоаллергодерм» (13 мг/кг дозада)	36,75 (33,77÷39,73)	28,6%
«Псило-Бальзам» гель (12 мг/кг дозада)	49,58 (41,84÷57,32)	3,7%
«Псило-Бальзам» гель (6 мг/кг дозада)	49,17 (43,03÷55,30)	4,5%
«Псило-Бальзам» гель (3 мг/кг дозада)	41,92 (37,44÷46,40)	18,6%
«Дермовейт» крем (0,4 мг/кг дозада)	>52,92	0%
«Дермовейт» крем (0,2 мг/кг дозада)	>62,00	0%
«Рух» суритмаси (120 мг/кг дозада)	28,50 (27,38÷29,62)	44,7%
«Рух» суритмаси (60 мг/кг дозада)	29,25 (25,44÷33,06)	43,2%
«Рух» суритмаси (30 мг/кг дозада)	35,17 (32,54÷37,80)	31,7%

**Антиаллергик фаолликни ўрганиш натижалари – даволаш режими
(тикланиш вакти бўйича – суткаларда) ($M \pm tm$; $p=0,05$; $n=12$)**

Гуруҳ	Натижа	Эффект, %
Назорат	15,08 (14,17÷16,00)	-
«Фитоаллергодерм» (67 мг/кг дозада)	10,83 (10,11÷11,56)	28,2%
«Фитоаллергодерм» (33 мг/кг дозада)	11,42 (10,81÷12,02)	24,3%
«Фитоаллергодерм» (22 мг/кг дозада)	11,67 (11,07÷12,27)	22,6%
«Фитоаллергодерм» (13 мг/кг дозада)	11,92 (10,93÷12,90)	21,0%
«Псило-Бальзам» гель (12 мг/кг дозада)	14,25 (12,59÷15,91)	5,5%
«Псило-Бальзам» гель (6 мг/кг дозада)	14,33 (13,22÷15,44)	5,0%

«Псило-Бальзам» гель (3 мг/кг дозада)	13,08 (12,06+14,10)	13,3%
«Дермовейт» крем (0,4 мг/кг дозада)	>17	0%
«Дермовейт» крем (0,2 мг/кг дозада)	>17	0%
«Рух» суритмаси (120 мг/кг дозада)	11,00 (10,18+11,82)	27,1%
«Рух» суритмаси (60 мг/кг дозада)	11,58 (10,92+12,24)	23,2%
«Рух» суритмаси (30 мг/кг дозада)	12,25 (11,87+12,63)	18,8%

Антиаллергик фаолликни ўрганиш натижаларига кўра, синов препаратининг ED_{30} , ED_{50} ва ED_{100} ҳисоблаб чиқилган ва умумий аллергия реакцияни камайтириш учун экспериментал маълумотлар ишлатилган (асосий баҳолаш мезони). Пробит жадвалидан фойдаланиб, синов препаратининг самарали дозалари тўғрисидаги маълумотлар асосида қуйидагилар ҳисоблаб чиқилган: профилактика режими учун $ED_{30} = 12$ мг/кг, $ED_{50} = 14$ мг/кг ва $ED_{100} = 22$ мг/кг; даволаш режими учун – терпентин мойи ёрдамида моделаштирилган аллергия дерматит (1-модел) $ED_{30} = 19$ мг/кг, $ED_{50} = 21$ мг/кг ва $ED_{100} = 33$ мг/кг; даволаш режими учун – 2,4-динитрофторобензол ёрдамида моделаштирилган аллергия дерматит (2-модел) $ED_{30} = 24$ мг/кг, $ED_{100} = 27$ мг/кг ва $ED_{100} = 67$ мг/кг.



Расм 2. Ички органларни микроскопик (гистологик) ўрганиш натижалари

ХУЛОСА

1. Илк бор маҳаллий доривор ўсимликлар асосидаги фитокомпозициядан турли омилларнинг таъсири ўрганилди ва анъанавий мацерация усулидан афзалроқ ва самарадорлироқ бўлган такомиллаштирилган мацерация усули суюқ экстракт олиш технологияси сифатида тавсия этилди.

2. Атопик дерматитни даволаш учун мўлжалланган суюқ экстрактнинг сифат кўрсаткичлари ва таркибидаги биологик фаол моддалар (флавоноидлар, каротиноидлар, хлорофиллар, глицирризин кислота, кремний органик бирикмалар, эфир мойлари) миқдори бўйича сифат меъёрлари белгиланди. Текширилган кўрсаткичлар бўйича суюқ экстракт меъёрий ҳужжатлар талабларига мослиги белгиланди.

3. Суюқ экстракт учун сақланиш шароитлари ва кадоклов материаллари асосланди. Яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

4. Ишлаб чиқилган суюқ экстрактнинг ўткир, нимўткир, сурункали токсиклик, маҳаллий таъсирчанлик, аллергия чақирувчи хусусияти, умумий фармакологик кўрсаткичлари бўйича текширилди ва талабга жавоб бериши белгиланди.

5. Антиаллергик фаолликни ўрганиш натижасида препаратда эталон препаратлар билан таққосланадиган ишончли антиаллергик таъсири борлиги ва баъзи ҳолатларда улардан ҳам юқори аллергияга қарши таъсирга эгаллиги белгиланди. Самарали дозалар диапазони (ED_{30} , ED_{50} и ED_{100}) ҳам аниқланди ва энг самарали доза топилди.

6. Баजारилган ишлар натижалари асосида O'zDST 2762:2018 – «Яхши лаборатория амалиёти» стандарти талабларига мувофиқ клиник олди тадқиқотлари тўғрисида якуний ҳисобот ёзилди, МХ (КФМ) лойиҳаси ва препаратни тиббиётда қўллаш бўйича йўриқнома лойиҳаси тавсия қилинди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ИМАМАЛИЕВ БАХТИЁР АЛИШЕРОВИЧ

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И РАЗРАБОТКА
ТЕХНОЛОГИИ ФИТОКОМПОЗИЦИИ ДЛЯ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

**14.00.17 – фармакология и клиническая фармакология,
15.00.01 – технология лекарств**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК**

Ташкент– 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.2.PhD/Far41.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель:	Файзиева Зийёда Тураевна доктор медицинских наук, доцент
Научный консультант:	Файзуллаева Нодира Султановна кандидат фармацевтических наук, доцент
Официальные оппоненты	Исмаилова Мохинур Гафуровна доктор фармацевтических наук, профессор Сыров Владимир Николаевич доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	«Институт биоорганической химии» им. А.С. Садыкова АН РУз

Защита диссертации состоится «17» ноября 2020 г в 12⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 8) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «24» октября 2020 года

(Регистр протокола № 8 от «24» октября 2020 года)



К.С. Ризаев

Председателя научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.м.н.

Ё.С. Кариева

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

Б.Ш. Шонсламов

Председатель научного семинара
при научном совете по
присуждению ученых степеней,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы. Согласно отчетам Всемирной организации здравоохранения, атопический дерматит встречается примерно у 5-30 % населения земного шара. В настоящее время в связи со значительным ростом заболеваемости атопическим дерматитом, создание эффективных лекарственных средств на основе местного сырья, обладающих высокой биологической доступностью, является одной из важнейших задач.

Во всем мире ведутся обширные научные исследования по применению лекарственных растений в комплексном лечении и профилактике аллергодерматозов. В связи с этим возникает необходимость в разработке и изготовлении фитосборов из местного лекарственного растительного сырья, извлечение из них биологически активных веществ, оценка качества получаемых экстрактов, и проведение фармако-токсикологических исследований.

Результатам создания препаратов из лекарственных растений, и обеспечению безвредными, качественными и эффективными препаратами, на сегодняшний день в республике уделяется особое внимание, чем и достигаются определенные научные результаты. В четвертом направлении стратегий действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 года основными задачами определены «...дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского значения, реализация мер по недопущению необоснованного роста цен на них, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни...»⁴. В связи с этим разработка оригинальных, высокоэффективных, безвредных препаратов для лечения аллергодерматозов имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-4670 от 10 апреля 2020 года «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», в Указе Президента Республики Узбекистан УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019 - 2021 годах», в протоколе Кабинета Министров Республики Узбекистан №32 от 20 апреля 2015 года «О мерах по развитию производства лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) на основе лекарственных растений на местных предприятиях», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии. Данное исследование выполнено в соответствии с

⁴ 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.

приоритетным направлением развития науки и технологий республики «VI. Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В изучении использованных нами лекарственных растений, в разработке препаратов на их основе, и изучении фармако-токсикологических свойств, особое место в нашей республике занимают работы А.Г.Курмукова, Х.У.Алиева, А.Я.Ибрагимова, Ф.Ф. Урмановой, Х.М.Комилова, А.К.Ганиева, Л.В.Епишевой.

В рамках научных исследований в этой области важно провести исследования по созданию и оценке специфической активности средств рекомендуемых для лечения аллергодерматозов. В этом плане в странах СНГ и в мире работы В.С.Смирнова, Т.Н.Саватеевой-Любимовой, А.В.Саватеева, Ю.К.Скрипкина, Е.А.Теуновой, З.Д.Хаджиевой посвященные разработке препаратов для лечения аллергодерматозов, и изучению их фармако-токсикологических свойств занимают особое место.

Исходя из приведенных выше данных, возникает необходимость в разработке лекарственных препаратов на основе местных лекарственных растений, и изучению их фармако-токсикологических свойств.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений и их применение в медицинской практике» и «Фармако-токсикологическое изучение физиологически-активных веществ и биологически активных добавок».

Цели исследования является разработка состава, технологии и определение фармако-токсикологических свойств новой фитокомпозиции, рекомендуемой для наружной терапии атопического дерматита.

Задачи исследования:

- разработка состава фитокомпозиции, рекомендуемой для наружной терапии атопического дерматита;

- разработка технологии жидкого экстракта из разработанной фитокомпозиции;

- разработка и стандартизация методик оценки качества жидкого экстракта;

- изучение стабильности разработанного жидкого экстракта;

- изучение острой, подострой и хронической токсичности жидкого экстракта;

- изучение раздражающих свойств и алергизирующего (сенсibilизирующего) действия жидкого экстракта;

- изучение общefармакологической активности предлагаемого жидкого экстракта;

- изучить противоаллергическую активность жидкого экстракта, рекомендованного для наружного лечения атопического дерматита.

Объектом исследования являются лекарственные растения, входящие в состав фитокомпозиции и на их основе полученный жидкий экстракт.

Предметом исследования являются состав фитокомпозиции и жидкого экстракта, разработка технологии, оценка качества, изучение фармако-

токсикологических свойств.

Методы исследования. В диссертации использованы методы ментального моделирования и ранжирования, физико-химические методы, спектрофотометрия, гравиметрия. Изучение токсикологических свойства жидкого экстракта проводили по общепринятым методам. Общефармакологическую активность препарата изучали по общепринятой методике с учетом изменения гематологических и биохимических показателей крови. Противоаллергическая активность изучена на модели контактного аллергического дерматита.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработан состав и технология фитокомпозиции на основе местного лекарственного растительного сырья;

путем изучения влияния различных факторов была разработана технология жидкого экстракта, снижающая выделение балластных веществ, которые влияют на стабильность, с сохранением выхода действующих веществ;

определены показатели качества жидкого экстракта;

доказанная безвредность жидкого экстракта, рекомендуемого для лечения atopического дерматита (острая токсичность, острая и хроническая токсичность, местнораздражающее и алергизирующее действия, общефармакологическая активность);

было доказано, что противоаллергическая активность жидкого экстракта не уступает синтетическим лекарствам (топические глюкокортикостероиды, антигистаминные средства и традиционные препараты), а в некоторых случаях даже превосходит их.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

обоснована стабильность жидкого экстракта, рекомендуемого для лечения atopического дерматита;

разработаны нормативные документы на жидкий экстракт, полученный на основе фитокомпозиции;

была разработана инструкция по применению жидкого экстракта в условиях клиники.

Достоверность результатов исследования. Исследования были проведены согласно требованиям действующего регионального стандарта GLP – «надлежащая лабораторная практика», ISO 9001, а также с соблюдением всех норм и правил «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и научных целей». Также при проведении фармако-токсикологических исследований были использованы здоровые животные, прошедшие карантин не менее 10-14 дней.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые из фитокомпозиции на основе местных лекарственных растений, рекомендованной для лечения atopического дерматита, разработана технология жидкого экстракта, со снижением выхода балластных веществ и сохранением выхода действующих биологически активных веществ.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что разработана фармакопейные статьи предприятия на жидкий экстракт из

фитокомпозиции, которая была представлена в для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз для получения разрешения для клинического применения, и патент на изобретение на состав и технологию жидкого экстракта. Это служит для производства жидкого экстракта в промышленных условиях.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке технологии и изучении фармакологических свойств из фитокомпозиции, рекомендуемой для наружной терапии атопического дерматита:

проект фармакопейной статьи предприятия на жидкий экстракт передан для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз (письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года, договор №41 от 26.02.2020 ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия предоставит возможность производства жидкого экстракта для лечения атопического дерматита;

на основании отчетов проведенных доклинических исследований проверена специфическая фармакологическая активность жидкого экстракта (письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате предоставлена возможность производства безопасного лекарственного средства, обладающего достоверной активностью для лечения атопического дерматита.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 12 научных работ, получен 1 патент на изобретение, в том числе 7 статей в научных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов на соискание степени доктора философии (PhD) ВАК РУз.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, выводов, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении, обоснована актуальность и необходимость темы диссертации, описаны цель, задачи, объект и предмет исследования, указаны его соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложены научная новизна, практические результаты исследования, раскрыты теоретическое и практическое значение результатов, приведено внедрение в практику результатов исследования, предоставлена информация по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «Общие сведения об atopическом дерматите, принципах фармакотерапии, и технологии жидких экстрактов», посвящена обзору литературы посвящённой патологии atopического дерматита, принципам наружной терапии, препаратам и лекарственным растениям, применяемым в дерматологии для лечения аллергодерматозов. Также в первой главе излагается обзор технологий получения жидких экстрактов.

Во второй главе «Разработка состава и технологии жидкого экстракта «Фитоаллергодерм», изложены исследования по разработке состава, технологии жидкого экстракта. При разработке состава фитокомплекса использован метод мысленного моделирования и ранжировки.

Целью наружной терапии АД является устранение воспалительной реакции, и оказание десенсибилизирующего действия, а также устранения зуда, боли, жжения, уменьшение сухости, лечение вторичных инфекций и устранение морфологических изменений кожи.

Учитывая выше изложенное, нами был разработан состав фитокомплекса: фиалка трёхцветная (трава) 3,0; хмель обыкновенный (шишки) 2,0; солодка голая (корни) 2,0; ромашка аптечная (цветы) 1,0; крапива двудомная (листья) 1,0; календула лекарственная (цветы) 1,0; хвощ полевой (трава) 1,0.

При разработке технологии жидких экстрактов использован метод мацерации, с применением модификаций: мацерация с предварительным набуханием; мацерация с последующим разбавлением (холодный способ); мацерация с последующим разбавлением (горячий способ).

Мацерация с предварительным набуханием (Технология №1). Суть технологии заключалась в предварительном смачивании сырья 70% этанолом, и доведением сырья до полного набухания, последующим заливанием набухшего сырья водой очищенной (90-100° С) в объёме необходимом для получения этанола в концентрации 40%.

Нами экспериментально были установлены следующие технологические параметры: оптимальные размеры степени измельчения сырья: для трав, цветов и листьев 4-5 мм; для корней 3 мм. Время полного набухания сырья – 4 часа. Объём экстрагента необходимый для набухания сырья – 3,1 мл/г. Время достижение динамического равновесия во время экстракции – 4 часа.

Используя принцип мацерации с предварительным набуханием нами была разработана следующая технология: 11 кг смеси заливали 34 л 70% этанола перемешивали, и оставляли набухать в течение 4 ч. После смесь заливали 26 л воды очищенной (90-100° С), для получения концентрации этанола 40%, перемешивали и настаивали в течение 4 ч, а после процеживали и отстаивали до получения прозрачной жидкости в течение 3 суток при температуре не выше 10° С, а после фильтровали: В результате было получено 25 л жидкого экстракта (1:2,5).

Мацерация с последующим разбавлением (холодный способ) (Технология №2). Суть технологии заключалась в предварительном замачивании сырья 70% этанолом, и доведением сырья до динамического равновесия, последующим разбавлением вытяжки водой очищенной (при комнатной температуре) в объёме необходимом для получения этанола в концентрации 40%.

Нами экспериментально были установлены следующие технологические

параметры: оптимальные размеры степени измельчения сырья: для трав, цветов и листьев до 5 мм; для корней до 3 мм. оптимальное соотношение сырья : экстрагент – 1:10. Время достижение динамического равновесия во время экстракции – 8 часов (I – ступень), 1 час (II – ступень).

Используя принцип мацерации с последующим разбавлением (холодный способ) нами была разработана следующая технология (Рисунок 1): 11 кг смеси заливали 66 л 70% этанола перемешивали, и настаивали в течение 8 ч. После смесь заливали 44 л воды очищенной (при комнатной температуре), для получения концентрации этанола 40%, перемешивали и настаивали в течение 1 ч, а после процеживали, и отстаивали до получения прозрачной жидкости в течение 3 суток при температуре не выше 10° С, после фильтровали. В результате было получено 75 л жидкого экстракта (1:6,8).

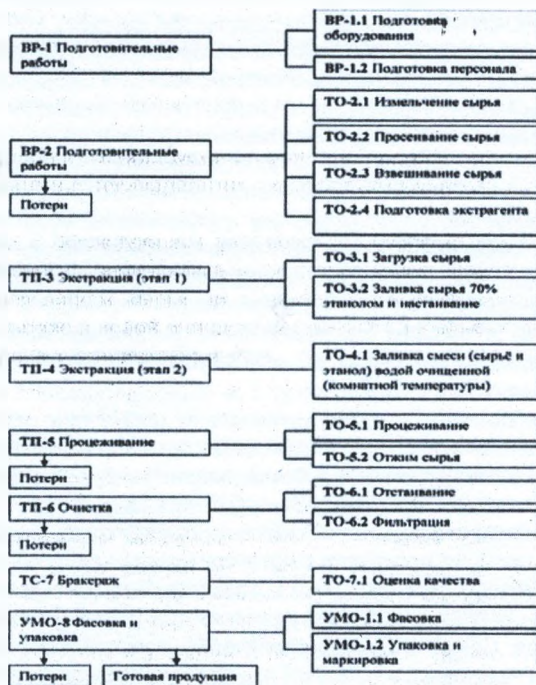


Рис. 1. Технологическая схема получения жидкого экстракта методом мацерации с последующим разведением (холодный способ)

Мацерация с последующим разбавлением (горячий способ) (Технология №3). Суть технологии заключалась в предварительном замачивании сырья 70% этанолом, и доведением сырья до динамического равновесия, последующим разбавлением вытяжки водой очищенной (90-100° С) в объёме необходимом для получения этанола в концентрации 40%.

Нами экспериментально были установлены следующие технологические параметры: оптимальные размеры степени измельчения для трав, цветов и листьев до 5 мм, для корней до 3 мм; оптимальное соотношение сырьё : экстрагент – 1:10; время достижение динамического равновесия во время экстракции – 8 часов (I – ступень), 1 час (II – ступень).

Используя принцип мацерации с последующим разбавлением горячей водой нами была разработана следующая технология: 11 кг смеси заливали 66 л 70% этанола перемешивали, и настаивали в течение 8 ч. После смесь заливали 44 л воды очищенной (90-100° С), для получения концентрации этанола 40%, перемешивали и настаивали в течение 1 ч, а после процеживали, и отстаивали до получения прозрачной жидкости в течение 3 суток при температуре не выше 10° С, после фильтровали. В результате было получено 75 л жидкого экстракта (1:6,8).

Сравнительная оценка разработанных технологий. На основании полученных данных нами был сделан следующий вывод (Таблица 1). При получении жидкого экстракта технологией №1 наблюдается получение насыщенной вытяжки, что объясняется наличием наивысшего сухого остатка, но выход экстрактивных веществ значительно уступает технологиям №2 и №3. В случае технологии №2 наблюдается высокий выход экстрактивных веществ, однако содержание сухого остатка меньше по отношению технологии №1. В случае технологии №3 наблюдается также высокий выход экстрактивных веществ, как и в технологии №2, однако содержание сухого остатка меньше по отношению технологии №1. Также следует сказать, что результаты выхода экстрактивных веществ и сухого остатка у технологий №2 и №3 почти одинаковы.

Таблица 1

Результаты сравнительной оценки разработанных технологий

Способы экстракции	Сухой остаток, %	% выхода экстрактивных веществ
Технология №1	3,81	10,17
Технология №2	2,10	14,86
Технология №3	2,25	15,50

Из выше сказанного следует сказать, что наиболее эффективными с технологической точки зрения являются технологии №2 и №3, при этом технология №2 более перспективна, так как процесс извлечения в ней происходит при комнатной температуре, а не в горячих условиях. Последнее действует разрушающе на биологически активные вещества и снижает фармакологическую активность конечного продукта. Всё сказанное делает перспективной технологию №2, для получения жидкого экстракта из многокомпонентной фитокомпозиции, рекомендуемой для наружной терапии atopического дерматита.

Однако так как разработанная технология по своей сути является принципиально новой, то для оценки её эффективности, нами была проведена сравнительная её оценка с прототипом – классическим методом мацерации.

Для этого нами был изготовлен жидкий экстракт «Фитоаллергодерм»

методом классической мацерации (прототип) в соотношении 1:10 на 50% этаноле. Далее была проведена сравнительная оценка разработанной технологии с прототипом, по выходу биологически активных веществ.

В результате оценки выхода биологически активных веществ было установлено (Таблица 2), что существенных отличий в выходе флавоноидов, эфирных масел, глицирризиновой кислоты, кремнийорганических соединений, каротиноидов и хлорофиллов между с заявляемым способом и прототипом не наблюдается. Однако наблюдается снижения % сухого остатка.

Таблица 2

Результаты изучения выхода биологически активных и экстрактивных веществ ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=3$)

Изучаемый показатель	Разработанная технология (изобретение)	Мацерация классическая (прототип)	Итог
Флавоноиды (в %)	0,08933 (0,06850+0,11017)	0,09380 (0,08803+0,09797)	Сопоставимо
Каротиноиды (в мг%)	0,09133 (0,07236+0,11031)	0,09567 (0,07669+0,11464)	Сопоставимо
Хлорофиллы (в мг%)	1,81867 (1,40502+2,23231)	1,92767 (1,51402+2,34131)	Сопоставимо
Глицирризиновая кислота (в %)	0,51267 (0,29319+0,73214)	0,46167 (0,13227+0,79107)	Сопоставимо
Эфирные масла (в %)	0,18600 (0,12973+0,24227)	0,18133 (0,13431+0,22836)	Сопоставимо
Кремнийорганические соединения (в %)	0,06033 (0,02878+0,09189)	0,05800 (0,03766+0,07834)	Сопоставимо
Сухой остаток экстрактивных веществ (в %)	2,04033 (2,00508+2,07558)	2,55267 (2,51182+2,59351)	В разработанной технологии меньше

Последнее говорит о том, что при применении разработанного способа наблюдается меньший выход балластных веществ, но выход основных биологически активных веществ ответственных за фармакологическое действие жидкого экстракта, остаётся неизменным. А это говорит о том, что разработанный способ получения жидкого экстракта, рекомендуемого для наружной терапии atopического дерматита обладает большим преимуществом перед прототипом, так как при получении жидкого экстракта по разработанному способу наблюдается получение вытяжки значительно очищенной от балластных веществ.

В третьей главе «Разработка методов оценки качества и стандартизация жидкого экстракта «Фитоаллергодерм», изложены исследования по разработке методов оценки качества и стандартизации жидкого экстракта результаты. Были изучены содержания флавоноидов, эфирных масел, глицирризиновой кислоты, кремнийорганических соединений, каротиноидов и хлорофиллов, а также разработаны нормы качества по показателям нормативной документации (НД). Проведены испытания по показателям тяжёлых металлов и микробиологической чистоты, используя фармакопейные методы. А также изучена стабильность и установлен срок хранения жидкого экстракта методом

«естественного старения».

По итогам исследования были разработаны методы оценки качества, нормы качества по показателям НД, а также проведена стандартизация (Таблица 3).

В четвёртой главе «Фармако-токсикологические исследования жидкого экстракта «Фитоаллергодерм», изложены фармако-токсикологические исследования, по показателям острой, подострой и хронической токсичности, местнораздражающее и аллергизирующее (сенсibilизирующее) действие, общefармакологическая и противоаллергическая активность.

Таблица 3

Результаты стандартизации жидкого экстракта «Фитоаллергодерм»

Показатель качества	Метод	Нормы качества по НД
Описание	Органолептический	Жидкость от буровато-зелёного до зеленовато-бурого цвета, со специфическим запахом, горьковато-жгучего вкуса, со сладковатым привкусом. Допускается образование лёгкой мути при хранении
Подлинность	Цветная реакция	<u>Флавоноиды</u> : чёрно-зеленого окрашивание с FeCl_3 (флавоноиды). <u>Флавоноиды</u> : коричневое окрашивание с желтым оттенком с NaOH/KOH (флавоноиды).
	Спектрофотометрия	<u>Флавоноиды</u> : в интервале от 350 до 450 нм, должен наблюдаться максимум поглощения 407±5 нм (флавоноиды).
	Цветная реакция	<u>Глицирризиновая кислота</u> : жёлтая муть (глицирризиновая кислота).
	Спектрофотометрия	<u>Каротиноиды</u> : в интервале от 350 до 450 нм, должен наблюдаться максимум поглощения 402±5 нм (каротиноиды).
	Спектрофотометрия	<u>Хлорофиллы</u> : в интервале от 600 до 700 нм, должен наблюдаться максимум поглощения 670±5 нм (хлорофиллы).
Тяжёлые металлы	Фармакопейный	Не более 0,01%
Этанол	Фармакопейный	Не менее 30%
Микробиологическая чистота	Фармакопейный (категория 2, по ГФ 12)	в 1 мл препарата допускается наличие не более 10^2 общего числа аэробных бактерий и грибов (суммарно), не более 10^1 Enterobacteriaceae и другие грамотрицательные бактерии, при отсутствии Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus
Количественное определение	Спектрофотометрия	Флавоноиды не менее 0,06%
	Метод высаливания	Эфирные масла не менее 0,3%.
	Альтернатив. метод	Эфирные масла не менее 0,1%.
	Спектрофотометрия	Глицирризиновая кислота не менее 0,3%
	Гравиметрия	Кремнийорганические соединения не менее 0,02%
Срок хранения		2 года

Острая, подострая и хроническая токсичность проведена по общепринятой методике. Исследование местнораздражающего действия проведено методом

конъюнктивной пробы и кожной экспозиции на интактных кроликах-альбиносах. Оценка аллергизирующего действия проведено методом конъюнктивной пробы и кожной экспозиции на сенсibilизованных животных.

Общепармакологическая активность препарата проведена по общепринятой методике, с регистрацией изменений в гематологических и биохимических показателях крови. Исследование противоаллергической активности проведено на белых беспородных крысах, на модели контактного аллергического дерматита, вызванного кожным нанесением скипидара (модель 1), а также на модели контактного аллергического дерматита, вызванного кожным нанесением 2,4-динитрофторбензола (модель 2).

По результатам изучения острой токсичности было установлено, что ЛД₅₀ >3000 мг/кг (при кожном нанесении), по классификатору токсичности препарат относится пятому классу токсичности (Практически не токсичные).

Результаты изучения подострой, хронической токсичности и общепармакологической активности показали практическое отсутствие кумуляции и токсического действия препарата на жизненно важные органы и системы, что подтверждается гематологическими, биохимическими⁵ и гистологическими⁶ исследованиями (Рисунок 2). Также было установлено отсутствие в препарате местнораздражающего и аллергизирующего действия.

Результаты изучения противоаллергической активности препарата на модели контактного аллергического дерматита, вызванного кожным нанесением скипидара показали, что испытуемый препарат обладает достоверной противоаллергической активностью не уступающей синтетическим аналогам как в профилактическом, так и лечебном режиме (Таблицы 4, 5, 6).

Таблица 4

**Результаты изучения противоаллергической активности –
профилактический режим (по угнетению суммарной аллергической
реакции) ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=12$)**

Группа	Результат	% эффекта
Контроль	9,875 (8,199+11,551)	-
«Фитоаллергодерм» (в дозе 67 мг/кг)	11,375 (9,854+12,896)	0%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 33 мг/кг)	7,417 (5,897+8,936)	24,89%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 22 мг/кг)	6,458 (5,576+7,341)	34,60%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 13 мг/кг)	8,542 (7,542+9,541)	13,50%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 12 мг/кг)	7,292 (5,709+8,874)	26,16%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 6 мг/кг)	8,417 (7,689+9,144)	14,76%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,4 мг/кг)	5,458 (4,121+6,796)	44,73%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,2 мг/кг)	9,375 (7,915+10,835)	5,06%
«Цинковая» мазь (в дозе 120 мг/кг)	5,250 (3,351+7,149)	46,84%
«Цинковая» мазь (в дозе 60 мг/кг)	7,917 (6,793+9,041)	19,83%

⁵ Гематологические и биохимические исследования крови проведены на базе научно-исследовательского центра ООО «Med Standart», авторы выражают благодарность за оказанную помощь.

⁶ Гистологические исследования были проведены на базе клиники «Ташкентского государственного стоматологического института» (Консультант по патоморфологической части – Рейназарова Гульсара Джамаловна к.м.н.), авторы выражают благодарность за оказанную помощь.

Таблица 5

Результаты изучения противоаллергической активности – лечебный режим (по угнетению суммарной аллергической реакции) ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=12$)

Группа	Результат	% эффекта
Контроль	21,50 (19,91÷23,09)	-
«Фитоаллергодерм» (в дозе 67 мг/кг)	15,50 (13,98÷17,02)	27,9%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 33 мг/кг)	13,08 (11,32÷14,85)	39,2%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 22 мг/кг)	15,25 (14,01÷16,49)	29,1%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 13 мг/кг)	15,58 (13,12÷18,04)	27,5%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 12 мг/кг)	15,58 (14,06÷17,10)	27,5%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 6 мг/кг)	13,25 (11,17÷15,33)	38,4%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 3 мг/кг)	16,58 (15,30÷17,87)	22,9%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,4 мг/кг)	13,00 (10,90÷15,10)	39,5%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,2 мг/кг)	14,58 (11,20÷17,97)	32,2%
«Цинковая» мазь (в дозе 120 мг/кг)	12,83 (10,92÷14,74)	40,3%
«Цинковая» мазь (в дозе 60 мг/кг)	11,75 (10,06÷13,44)	45,3%
«Цинковая» мазь (в дозе 30 мг/кг)	16,33 (14,75÷17,92)	24,0%

Таблица 6

Результаты изучения противоаллергической активности – лечебный режим (по срокам выздоровления – в сутках) ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=12$)

Группа	Результат	% эффекта
Контроль	8,33 (7,60÷9,07)	-
«Фитоаллергодерм» (в дозе 67 мг/кг)	4,92 (4,49÷5,34)	40,9%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 33 мг/кг)	4,83 (4,18÷5,49)	42,0%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 22 мг/кг)	5,33 (4,55÷6,12)	36,0%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 13 мг/кг)	6,00 (5,14÷6,86)	28,0%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 12 мг/кг)	5,83 (4,76÷6,91)	30,0%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 6 мг/кг)	4,58 (3,90÷5,27)	45,0%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 3 мг/кг)	6,42 (5,99÷6,84)	22,9%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,4 мг/кг)	5,08 (4,21÷5,96)	39,0%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,2 мг/кг)	6,00 (4,59÷7,41)	28,0%
«Цинковая» мазь (в дозе 120 мг/кг)	4,67 (4,10÷5,23)	43,9%
«Цинковая» мазь (в дозе 60 мг/кг)	4,58 (4,01÷5,16)	45,0%
«Цинковая» мазь (в дозе 30 мг/кг)	6,67 (6,04÷7,29)	19,9%

Результаты изучения противоаллергической активности препарата на модели контактного аллергического дерматита, вызванного накожным нанесением 2,4-динитрофторбензола показали, что испытуемый препарат обладает достоверной противоаллергической активностью, не уступающей «Цинковой» мази, но превосходящей «Дермовейт» и «Псило-Бальзам» (Таблицы 7, 8).

Таблица 7

Результаты изучения противоаллергической активности – лечебный режим (по угнетению суммарной аллергической реакции) ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=12$)

Группа	Результат	% эффекта
Контроль	51,50 (46,89÷56,11)	-
«Фитоаллергодерм» (в дозе 67 мг/кг)	30,92 (28,19÷33,64)	40,0%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 33 мг/кг)	34,58 (33,02÷36,15)	32,9%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 22 мг/кг)	36,00 (33,26÷38,74)	30,1%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 13 мг/кг)	36,75 (33,77÷39,73)	28,6%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 12 мг/кг)	49,58 (41,84÷57,32)	3,7%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 6 мг/кг)	49,17 (43,03÷55,30)	4,5%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 3 мг/кг)	41,92 (37,44÷46,40)	18,6%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,4 мг/кг)	>52,92	0%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,2 мг/кг)	>62,00	0%
«Цинковая» мазь (в дозе 120 мг/кг)	28,50 (27,38÷29,62)	44,7%
«Цинковая» мазь (в дозе 60 мг/кг)	29,25 (25,44÷33,06)	43,2%
«Цинковая» мазь (в дозе 30 мг/кг)	35,17 (32,54÷37,80)	31,7%

Таблица 8

Результаты изучения противоаллергической активности – лечебный режим (по срокам выздоровления – в сутках) ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=12$)

Группа	Результат	% эффекта
Контроль	15,08 (14,17÷16,00)	-
«Фитоаллергодерм» (в дозе 67 мг/кг)	10,83 (10,11÷11,56)	28,2%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 33 мг/кг)	11,42 (10,81÷12,02)	24,3%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 22 мг/кг)	11,67 (11,07÷12,27)	22,6%
«Фитоаллергодерм» (в дозе 13 мг/кг)	11,92 (10,93÷12,90)	21,0%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 12 мг/кг)	14,25 (12,59÷15,91)	5,5%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 6 мг/кг)	14,33 (13,22÷15,44)	5,0%
«Псило-Бальзам» гель (в дозе 3 мг/кг)	13,08 (12,06÷14,10)	13,3%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,4 мг/кг)	>17	0%
«Дермовейт» крем (в дозе 0,2 мг/кг)	>17	0%
«Цинковая» мазь (в дозе 120 мг/кг)	11,00 (10,18÷11,82)	27,1%
«Цинковая» мазь (в дозе 60 мг/кг)	11,58 (10,92÷12,24)	23,2%
«Цинковая» мазь (в дозе 30 мг/кг)	12,25 (11,87÷12,63)	18,8%

По итогам изучения противоаллергической активности были рассчитаны ED_{30} , ED_{50} и ED_{100} испытуемого препарата, при этом были использованы экспериментальные данные по уменьшению суммарной аллергической реакции (основной критерий оценки). На основании полученных данных по эффективным дозам испытуемого препарата, используя пробитную таблицу были высчитаны: для профилактического режима $ED_{30}=12$ мг/кг, $ED_{50}=14$ мг/кг и $ED_{100}=22$ мг/кг; для лечебного режима – скипидарный дерматит (модель 1) $ED_{30}=19$ мг/кг, $ED_{50}=21$ мг/кг и $ED_{100}=33$ мг/кг; для лечебного режима –

аллергический дерматита, вызванный 2,4-динитрофторбензолом (модель 2)
 $ED_{30}=24$ мг/кг, $ED_{50}=27$ мг/кг и $ED_{100}=67$.

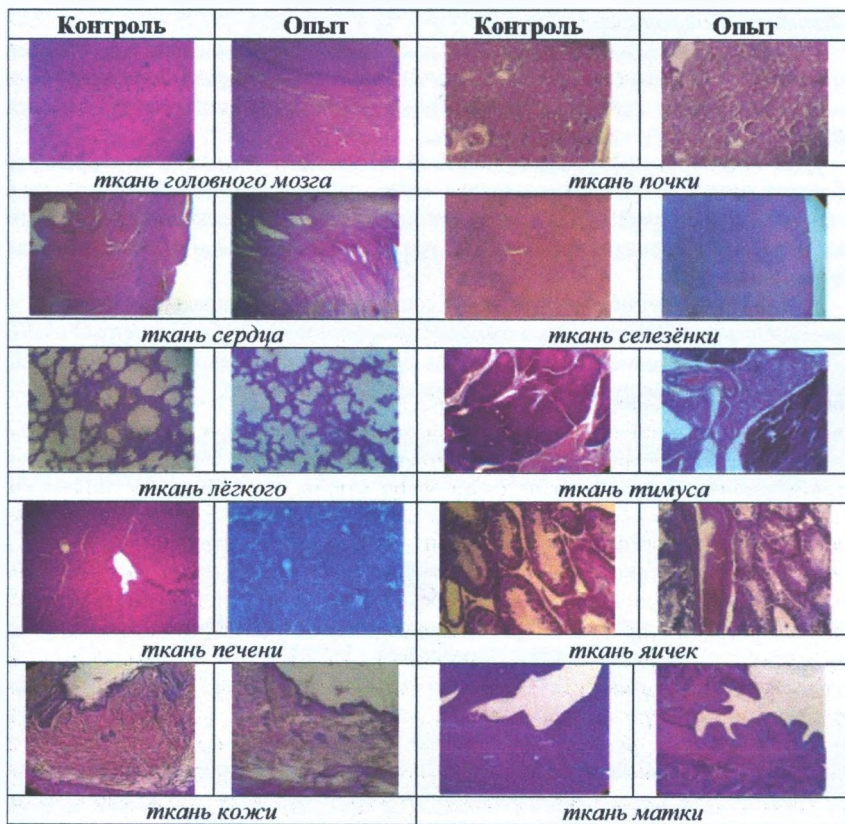


Рис.2. Результаты микроскопических (гистологических) исследований внутренних органов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые было изучено влияние различных факторов на фитокомпозицию на основе местных лекарственных растений, и в качестве технологии жидкого экстракта был рекомендован усовершенствованный метод мацерации, который превосходит и более эффективен, чем традиционный метод мацерации.

2. Установлены нормы по показателям качества и количества биологически активных веществ (флавоноидов, каротиноидов, хлорофиллов, глицирризиновой кислоты, кремнийорганических соединений, эфирных масел) жидкого экстракта для лечения атопического дерматита. По проверенным

показателям жидкий экстракт определен на соответствие требованиям нормативных документов.

3. Обоснованы условия хранения и упаковка жидкого экстракта. И установлен срок годности – 2 года.

4. Разработанный жидкий экстракт прошел исследования на острую, подострую, хроническую токсичность, местнораздражающее и аллергизирующее действие, общефармакологическую активность, и был признан соответствующим требованиям.

5. Изучение противоаллергической активности показало, что препарат обладает достоверным противоаллергическим действием, который сопоставим с эталонными препаратами, а в некоторых случаях даже превосходящих их. Также был определен диапазон эффективных доз (ED_{30} , ED_{50} и ED_{100}) и найдена самая эффективная доза.

6. По результатам работы составлен заключительный отчет о доклинических исследованиях в соответствии с требованиями стандарта O'z DST 2762:2018 – «Надлежащая лабораторная практика», рекомендованы проект НД (ФСП) и проект инструкции по медицинскому применению.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

IMAMALIEV BAKHTIYOR ALISHEROVICH

**PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND DEVELOPMENT OF
PHYTOCOMPOSITION TECHNOLOGY, FOR EXTERNAL THERAPY
OF ATOPIC DERMATITIS**

**14.00.17 - Pharmacology and clinic pharmacology
15.00.01 - Technology of drugs**

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

Tashkent - 2020

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2018.2.PhD/Far41.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address (www.pharmi.uz) and Information-educational portal "ZiyoNet" (at address www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:	Fayzieva Ziyoda Turaevna Doctor of Medical Sciences, associate professor
Scientific advisor:	Fayzullaeva Nodira Sultanovna Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor
Official opponents:	Ismailova Mokhinur Gafurovna Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor Syrov Vladimir Nikolaevich Doctor of Medical Sciences, professor
Leading organization:	«Institute of Bioorganic Chemistry» named after A.S. Sadykov AS RUZ

Thesis will be defended on "17" November 2020 at "12⁰⁰" 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, Aibek St., 45. Phone: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi.@pharmi.uz.).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 8) at the address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek St., 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

The thesis of dissertation is sent "24" October 2020.

(Registry of the distribution protocol № 8 dated "24" October 2020)



K.S. Rizaev
Chairman of the Scientific Council on
conferment of scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences

E.S. Karieva
Scientific secretary of the Scientific Council
on conferment of scientific degrees, Doctor
of Pharmaceutical Sciences, professor

B.Sh. Shoislamov
Chairman of the Scientific Seminar at the
Scientific Council on conferment of scientific
degrees, Doctor of Medical Sciences,
professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research is to develop a composition, technology and study the pharmaco-toxicological properties of a new phytocomposition recommended for external therapy of atopic dermatitis.

The object of the research is medicinal plants that are part of the phytocomposition and the resulting liquid extract based on them.

The scientific novelty of the research is as follows:

the composition and technology of phytocomposition based on local medicinal plant raw materials has been developed;

by studying the influence of various factors, a liquid extract technology was developed, which reduces the release of ballast substances that affect stability, while maintaining the yield of active substances;

determined the quality indicators of the proposed liquid extract;

proven harmlessness of a liquid extract recommended for the treatment of atopic dermatitis (acute, subacute and chronic toxicity, local irritant and allergenic effects, general pharmacological activity);

it has been proven that the antiallergic activity of the liquid extract is not inferior to synthetic drugs (topical glucocorticosteroids, antihistamines and traditional drugs), and in some cases even surpasses them.

Implementation of research results. Based on scientific results obtained in the development of technology and the study of pharmacological properties from a phytocomposition recommended for external therapy of atopic dermatitis:

The company's pharmacopoeial monograph on liquid extract was sent for registration to the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Products and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (letter of the Ministry of the Republic of Uzbekistan, № 8n- 3/280 dated October 15, 2018; contract № 41 dated February 26, 2020 State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment»). As a result of the approval of this monograph, it will be possible to produce a liquid extract for the treatment of atopic dermatitis;

based on the reports, of the preclinical studies, the specific pharmacological activity of the liquid extract was verified (letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result, it became possible to produce a safe medicinal product with reliable activity for the treatment of atopic dermatitis.

The structure and volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, bibliography and applications. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Имамалиев Б.А. Жидкий экстракт для лечения atopического дерматита и способ его получения / Патент на изобретение № IAP 06210 //Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. Зарегистрирован в государственном реестре изобретений Республики Узбекистан. - г.Ташкент, 29.05.2020 г. - 5 стр.

2. Имамалиев Б.А. Разработка состава фитокомплекса «Фитоаллергодерм» рекомендуемого для наружной терапии atopического дерматита //Фармацевтический журнал. – 2015. - №3. – С. 95–99. (15.00.00; №2)

3. Имамалиев Б.А., Файзуллаева Н.С. Разработка технологии жидкого экстракта фитокомплекса «Фитоаллергодерм» методом мацерации с предварительным набуханием //Фармацевтический журнал. – 2016. - №1. – С. 57–62. (15.00.00; №2)

4. Имамалиев Б.А. Технология жидкого экстракта фитокомплекса «Фитоаллергодерм», методом мацерации с последующим разбавлением //Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2016. - №2. – С. 11–15. (15.00.00; №4)

5. Имамалиев Б.А. Технология жидкого экстракта фитокомплекса «Фитоаллергодерм», методом мацерации с последующим разбавлением (Сообщение №2) //Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2016. - №3. – С. 71–75. (15.00.00; №4)

6. Имамалиев Б.А. Файзиева З.Т. Изучение острой токсичности жидкого экстракт «Фитоаллергодерм» (Сообщение №1) //Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2017. - №2. – С. 86–90. (15.00.00; №4)

7. Имамалиев Б.А., Файзиева З.Т. Изучение местно-раздражающего действия жидкого экстракт «Фитоаллергодерм» //Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2017. - №3. – С. 40–43. (15.00.00; №4)

8. Имамалиев Б.А., Файзиева З.Т. Изучение острой токсичности жидкого экстракта «Фитоаллергодерм» (Сообщение №2) //Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2017. - №3. – С. 43–48. (15.00.00; №4)

II бўлим (II часть; part II)

9. Имамалиев Б.А. Изучение острой токсичности жидкого экстракт «Фитоаллергодерм», при пероральном введении //Материалы республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2017. – С. 415 – 417.

10. Имамалиев Б.А. Технология жидкого экстракта фитокомплекса «Фитоаллергодерм», методом мацерации с последующим разбавлением (Сообщение №1) //Материалы республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2017. – С. 330 – 332.

11. Имамалиев Б.А., Файзиева З.Т. Изучение острой токсичности жидкого экстракта «Фитоаллергодерм» (Сообщение №3) //Вестник южно-казахстанской фармацевтической академии (Материалы V Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», 8-9 декабря 2017 года, г. Шымкент, Республика Казахстан.). – 2017. - №4 (81). – С. 3–6.

12. Имамалиев Б.А., Файзиева З.Т. Изучение кожно-раздражающего и аллергизирующего действия жидкого экстракт «Фитоаллергодерм» //Вестник пермской государственной фармацевтической академии (Материалы научно-практической конференция с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки» (13 декабря 2018 года), г. Пермь). – 2018. - №22. – С. 31–34.

13. Imamaliev B.A., Fayzieva Z.T. The study of antiallergic activity of the liquid extract «Phytoallergoderm» //Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference «Scientific Horizon in the Context of Social Crises» (July 26-28, 2020). – Tokyo, Japan, 2020. – P. 56 – 64.

Автореферат «Фармакология» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табағи: 2,25. Адади 200. Буюртма № 180.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.