

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

СИДАМЕТОВА ЗАЙНАБ ЭНВЕРОВНА

**«ФЛЕГМЕН» ТИНЧЛАНТИРУВЧИ ЙИҒМАСИ АСОСИДА ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА СТАНДАРТЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Content of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Сидаметова Зайнаб Энверовна

«Флегмен» тинчлантирувчи йиғмаси асосида дори воситаларини
ишлаб чиқиш ва стандартлаш. 3

Сидаметова Зайнаб Энверовна

Разработка и стандартизация лекарственных средств на основе
седативного сбора «Флегмен» 29

Sidametova Zaynab Enverovna

Development and standardization of medicinal products based on the
sedative herbal tea «Flegmen» 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 59

СИДАМЕТОВА ЗАЙНАБ ЭНВЕРОВНА

**«ФЛЕГМЕН» ТИНЧЛАНТИРУВЧИ ЙИҒМАСИ АСОСИДА ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА СТАНДАРТЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.1.DSc/Far23. 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: **Олимов Нemat Каюмович**
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Тиллаева Гулнора Урунбаевна**
техника фанлари доктори, профессор

Матчанов Алимжон Давлатбоевич
кимё фанлари доктори, профессор

Бобаев Исомиддин Давронович
кимё фанлари доктори

Етакчи ташкилот: **А. С. Султонов номидаги Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти**

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «18» июль соат 10⁰⁰ 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 (36 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2022 йил «18» июль кuni тарқатилди.
(2022 йил «18» июль даги 36 рақамли реестр баённомаси).



К.С.Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, бугунги кунда неврология ва психиатрияда турли церебрастеник ва энцефалопатик касалликларга чалинган дунё аҳолисининг 30% дан ортиғи психотроп дори воситаларни қабул қилади. Шунинг учун тиббиётда қўлланиладиган доривор ўсимликлар асосида токсик таъсири кам бўлган, янги истиқболли тинчлантирувчи дори воситаларини ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш, фармакотерапевтик самарадорлигини исботлаш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда энг кенг тарқалгани депрессия ва ваҳима касалликларида қўллаш учун доривор ўсимлик хомашёси асосида тинчлантирувчи дори воситалар ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш, сифатини баҳолаш, махсус фаоллигини аниқлаш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада седатив таъсирга эга доривор ўсимликлар асосида йиғмаларни ишлаб чиқиш, таркибидаги биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, дори турларини яратиш, уларнинг сифатини замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида баҳолашга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда аҳолига сифатли таъминлашни амалга ошириш, арзон ва самарадор дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар ассортиментини кенгайтириш, стандартлашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг 22-мақсадида «Фармацевтика sanoati маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80 фоизга етказиш»¹ юзасидан долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада, замонавий меъёрий ҳужжатлар талабларига жавоб берадиган янги тинчлантирувчи дори воситалари ва БФҚларни яратиш, уларнинг терапевтик фаоллигини таъминлаш, сифат меъёрларини талабларга мувофиқ белгилаш, маҳаллий ишлаб чиқариш корхоналарига жорий қилиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4670-сон «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 26 ноябрдаги ПҚ-4901-сон «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларнинг уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтиришга оид чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи². Тинчлантирувчи воситаларни ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш, фармакологик тадқиқотларни ўтказишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of Texas at Austin, University of Pittsburgh, The University of Buffalo, Wayne State University, Pure Holding Compani, Inc (АҚШ), Seoul National University; Institute Of Oriental Medicine (Корея Республикаси), National Institute of Pharmaceutical Education and Research (Ҳиндистон), Goethe University Frankfurt, Johannes Gutenberg University of Mainz (Германия), University of East Anglia (Буюк Британия), Vita Green Health Products Compani Limited, Hebei Yiling Medicine Research Compani Limited, Shaanxi University of Chinese Medicine, (Хитой Халқ Республикаси), National University of Colombia, (Колумбия), Himalaya Global Holdings, LTD (Кайман Ороллари), И.М.Сеченов номидаги биринчи Москва Давлат тиббиёт университети, Россия Фанлар академиясининг Сибир филиали умумий ва экспериментал биология институти, Санкт-Петербург кимё-фармацевтика университети, Твер Давлат тиббиёт академияси, Пятигорск Давлат фармацевтика академиясида (Россия Федерацияси) олиб борилмоқда.

Доривор ўсимликларни ўрганиш, уларнинг фармакологик ва биологик фаол бирикмаларини таҳлил қилиш, улар асосидаги дори воситаларни сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш ва стандартлаштиришга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: седатив таъсирга эга *Passiflora quadrangularis* ўсимлигининг баргларида флавоноидлар миқдори аниқланган (National University of Colombia, Колумбия); *Valeriana officinalis* L. таркибидаги иридоид ва лигнанларни миқдори ва уларни цитотоксик фаоллиги аниқланган (Shaanxi University of Chinese Medicine, Хитой Халқ Республикаси); уйқу бузилишида Хитой ўсимлик дори воситаларининг таъсири аниқланган (China Medical University, Хитой Халқ Республикаси), табиий ўсимлик материалларидан седатив таъсирга эга оптимал композиция ишлаб чиқилган (Россия Фанлар академиясининг Сибир филиали умумий ва экспериментал биология институти, Россия Федерацияси); болалар амалиёти учун мўлжалланган седатив дори препаратлари ишлаб чиқилган ва

²Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content, www.scopus.com, www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, www.pubmed.com манбалар асосида қўриб чиқилган.

стандартланган (Санкт-Петербург кимё-фармацевтика университети, Россия Федерацияси); 3-сонли седатив йиғманинг янги сувли ва сув-спиртли экстрактларининг фармакологик хусусиятлари ва кимёвий таркиби қиёсий баҳоланган (Твер Давлат тиббиёт академияси, Россия Федерацияси); антистресс таъсирли кўп компонентли фитопрепаратлар стандартланган (Пятигорск Давлат фармацевтика академияси, Россия Федерацияси).

Дунёда марказий асаб тизими касалликларини даволашда қўлланиладиган доривор ўсимлик хомашёси асосида дори воситалар ва БФҚни яратиш ва стандартлаш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: неврозларни даволашда қўлланиладиган комбинацияланган седатив препаратларни яратиш; фитопрепаратлар таркибидаги биологик фаол моддаларни аниқлаш учун аниқ ва сезгир таҳлил усулларида фойдаланиш; таҳлилнинг аналитик усуллари тасдиқлаш (валидация қилиш), клиник олдинги ва клиник тадқиқотларни ўтказиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан доривор седатив йиғмалардан олинган суюқ дори воситаларини яратиш, миқдорий ва сифат жиҳатдан таҳлил қилиш усуллари ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар олиб борилган.

Тинчлантирувчи дориларни яратиш, уларни стандартлаш ишларини амалга ошириш, фармакологик текширувларни ўтказиш бўйича Yiling Wu, H. Huang, H. Chan Hei Ling, S.K.Mehta, D.O. Kennedy, C.F. Haskell, E. Saxena, D.Zhang, S.M. Echeverry, C.J.Chen, И.А. Самылина, Н.В. Лобанчикова, Т.Д. Киселева, Е.М. Сарычев, С.Л. Морохина, А.И. Марахова, А.А. Сорокина, М.Н. Быстрова, М.А. Демидова, С.Я. Шнеур, Т.И. Лапкина, О.А. Хассельхорст, Е.И. Саканян, Е.Е. Лесиовская, М.Н. Бистрова, М.А. Демидова, Б. Б. Лыгденова А. Ю. Албаков, Т.Г. Вознесенская, Р.Р. Алексеева, О. Е. Правдивцеванинг ва бошқаларнинг илмий тадқиқотлари аҳамиятга лойиқ.

Республикамизда бу йўналишни ривожлантиришда Т.П.Пўлатова, Х.У.Алиев, У.М. Азизов, Х.М.Комилов, Н.К.Олимов, каби олимларнинг илмий изланишлари алоҳида ўрин тутди. Улар доривор ўсимликлар асосида тинчлантирувчи дори воситалари яратиш ва уларни тиббиёт амалиётига жорий этиш бўйича кенг қамровли илмий изланишларини эътироф этиш лозим.

Мазкур диссертация иши седатив таъсирга эга бўлган кўп компонентли йиғма асосида дори воситалар ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш ва стандартлаштириш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини яратиш ва уларни тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» илмий-тадқиқот режасига ва ПЗ-2017091368 «Маҳаллий доривор ўсимликлар

йиғмаси асосида тинчлантирувчи «Флегмен» сиропини олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш» номли амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. «Флегмен» седатив йиғмаси асосида дори воситаларини ва биологик фаол қўшимчани стандартлаштириш, кейинчалик уларни соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиш учун тавсия қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

- асаб тизими касалликларини даволашда қўлланиладиган доривор ўсимликлардан олинган тинчлантирувчи дори воситаларини адабий таҳлил қилиш;

- йиғма асосида олинган суюқ дори шакллари сифатини назорат қилиш ва стандартлаштириш усулларини ишлаб чиқиш;

- олинган тинчлантирувчи воситаларнинг кимёвий таркибини ўрганиш;

- ўрганилаётган моддаларнинг аминокислоталар ва элементлар таркибини аниқлаш;

- тавсия этилган воситаларнинг фармакологик хусусиятларини ўрганиш ва ўзига хос фармакологик фаоллигини аниқлаш;

- маҳаллий хом ашё асосида олинган седатив таъсирга эга «Фитофлегмен» чойи - БФҚнинг кимёвий таркибини аниқлаш ва сон кўрсаткичларини ўрганиш;

- олинган тинчлантирувчи воситаларни сақлаш вақтида барқарорлигини ўрганиш;

- олинган маълумотлар асосида суюқ экстракт ва унинг асосидаги сироп учун Вақтинчалик фармакопёя мақоласи лойиҳасини ишлаб чиқиш ва ЎзР ССВ ҳзуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК га кўриб чиқиш учун киритиш ва тиббиёт амалиётида фойдаланиш учун рухсат олиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида республикамиз ҳудудида ўсадиган доривор ўсимликлар асосида олинган «Флегмен» суюқ экстракти, «Флегмен» сиропи, «Флегмен» настойкаси ва «Фитофлегмен» БФҚси олинган.

Тадқиқотнинг предмети янги тинчлантирувчи суюқ шаклидаги дори воситаларнинг кимёвий таркибини ўрганиш, стандартлаштириш ва уларни тиббиёт амалиётига жорий этиш билан боғлиқ масалаларни ҳал қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда кимёвий, физик-кимёвий (спектрофотометрик, масс-спектрометрик), замонавий инструментал (юқори самарали суюқлик хроматографияси) ва фармакологик усуллар ҳамда замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

Ўзбекистонда ўсадиган доривор ўсимликлар асосида илк бор мўътадил таркибли тинчлантирувчи препаратлар ишлаб чиқилган;

«Флегмен» йиғмасидан олинган суюқ экстракт, сироп ва настойканинг флавоноидлар, аминокислоталар, макро- ва микроэлементлар каби биологик фаол моддалари аниқланган;

суяқ экстракт ва сироп дори шакллари таркибидаги флавоноидларнинг миқдорий таҳлили учун юқори самарали суяқлик хроматография усули ишлаб чиқилган;

«Флегмен» йиғмасидан олинган суяқ экстракт, сироп ва настойка таркибидаги биологик фаол моддаларнинг миқдорини аниқлаш учун спектрофотометрик усул ишлаб чиқилган;

суяқ экстракт ва сироп дори шакллари таркибидаги глицирризин кислота миқдорини аниқлаш учун юқори самарали суяқлик хроматографияси ишлаб чиқилган;

махаллий доривор ўсимликлар асосида ишлаб чиқилган «Фитофлегмен» БФҚ учун белгиланган сифат меъёрлари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Фитофлегмен» биологик фаол қўшимчанинг сифат меъёрлари белгиланди;

йиғма асосида олинган суяқ экстракт ва «Флегмен» сиропининг ўзига хос фаоллиги ва зарарсизлиги аниқланган;

«Флегмен» суяқ экстракти, сиропи ҳамда «Фитофлегмен» биологик фаол қўшимча учун меъёрий ҳужжатлар тасдиқланган;

олинган дори воситаларининг сақлаш шароитлари ва яроқлилик муддати белгиланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Илмий тадқиқот жараёнида олинган натижаларнинг ишончлилиги замонавий кимёвий, технологик, статистик, фармакологик усуллар ва клиник синовлар натижалари асосида тасдиқланган. Тадқиқот натижалари тажриба саноат шароитида апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти терапевтик самарадорлиги юқори бўлган тинчлантирувчи таъсирга эга дори воситалари ва биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имкониятлари билан белгиланиб, уларнинг сифати юқори самарали суяқлик хроматографияси ҳамда спектрофотометрия усуллари ёрдамида назорат қилиш услублари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Натижаларнинг амалий аҳамияти «Флегмен» суяқ экстракти, сиропи ҳамда «Фитофлегмен» биологик фаол қўшимчанинг меъёрий ҳужжатлари тасдиқланганлиги, амалий тиббиётга татбиқ этилганлиги ва маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқариш йўлга қўйилганлиги билан изоҳланади. Ушбу БФҚ ва дори воситалар импорт ўрнини босувчи седатив воситалар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. «Флегмен» тинчлантирувчи йиғмаси асосида дори воситаларини ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Флегмен» суяқ экстракти учун вақтинча фармакопоя мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (ВФМ 42

Ўз-4546-2021). Натижада, маҳаллий седатив дори воситаларнинг ассортименти кенгайтириш имконини берган;

«Флегмен» сиропи учун вақтинча фармакопоя мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (ВФМ 42 Ўз-4547-2021). Натижада, тинчлантирувчи таъсирга эга суюқ дори препаратларнинг ассортименти кенгайтириш имконини берган;

«Флегмен» суюқ экстракти (DV/M 03811/05/21) ва «Флегмен» сироп (DV/M 03812/05/21) тинчлантирувчи таъсирга эга дори воситаларни рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномалари олинган ва улар тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат берилган. Натижада ушбу дори воситалари «SORB-ТЕН» МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилиши йўлга қўйилган;

«Фитофлегмен» биологик фаол қўшимчаси учун Техник шартлар (Ts 02026972-004:2022) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома тасдиқланган (ТИ 02026972-004:2022). Натижада «SORB-ТЕН» МЧЖ маҳаллий фармацевтика корхонасида тинчлантирувчи таъсирга эга фильтр пакетчали чойлар шаклидаги «Фитофлегмен» биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 18 халқаро ва 2 республика илмий-амалий конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 37 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси ОАК докторлик диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, бундан 14 таси республика ва 3 та хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 180 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, тадқиқот объекти ва предмети асослантирилган бўлиб, ишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган; нашр этилган ишлар бўйича тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Седатив дори воситалари**» деб номланган биринчи бобида адабиёт маълумотларини ўрганиш, таҳлилий шарҳда иштирок этган фактик материаллар тизимлаштирилиб, умумлаштирилган, бу тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари тўғрисида аниқ баёнотни шакллантиришга имкон берди. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, диссертация тадқиқотининг вазифаси тинчлантирувчи йиғма асосида олинган янги дори воситаларини стандартлаштириш ва ишлаб чиқариш зарурлиги кўрсатилган.

«Экстрактив воситаларини таҳлил қилишда қўлланиладиган тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобда ишда қўлланилган асосий ва ёрдамчи моддалар, асбоблар, асбоб-ускуналар, физик-кимёвий таҳлил усуллари келтирилган.

Олинган маълумотларга кўра, «Флегмен» суюқ экстракти ва сиропи таркибида спектрофотометрик усулда флавоноидлар аниқланган. Юқори самарали суюқлик хроматография услуги ишлаб чиқилган ва препаратларнинг полифенолларни сифат ва миқдорий таркиби, шунингдек, суюқ седатив препаратларда глицеризин кислотаси ва рутинни миқдорий таркиби аниқланган.

Тадқиқ этилган препаратларни сифат таҳлили юпқа қатламли хроматография ва кимёвий аналитик реакциялар ёрдамида олиб борилган.

Диссертациянинг **«Флегмен» седатив суюқ экстрактини стандартлаштириш»** деб номланган учинчи бобида йиғма асосида доривор шаклини олишга оид маълумотлар, биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳларини ва миқдорини аниқлаш бўйича экспериментал маълумотларни тўплаш ва муҳокама қилиш асосида суюқ экстрактнинг аминокислоталари, элемент ва полифенол таркиби, шунингдек, табиий сақлаш вақтида барқарорлигини аниқлаш натижалари келтирилган.

Аввало, суюқ экстракт кўринишидаги янги дорилар шакли ишлаб чиқилди ва олинди, унинг биологик фаол моддаларини сифат ва миқдорий таркиби аниқланди.

Янги седатив дориларнинг технологик хоссалари ва сифат таркибини ўрганиш.

Қуйидаги компонентлардан ташкил топган йиғма асосида: Регел қўзиқулоғи ўти - 30 қисм; туркистон арслонқуйруғи ўти - 30 қисм, қизилмия илдизи - 20 қисм ва ялпиз барглари - 20 қисм асосида қуйидаги дори шакллари олинди: суюқ экстракт (1:1), унинг асосида сироп ва настойка. Суюқ экстракт экстрагент сифатида 70% этанолдан фойдаланган ҳолда касрли мацерация йўли билан олинган. Сон кўрсаткичлар ва унинг кўриниши ДФ ХІ нашри талабларига мувофиқ аниқланди. Сифатни баҳолаш мақсадида асосий биоактив компонентлар учун сифат реакциялари ўтказилди.

Флавоноидларни миқдорини аниқлаш учун алюминий хлорид билан комплекс ҳосил қилиш реакциясига асосланган спектрофотометрик услуги ишлаб чиқилди. Услуги ишлаб чиқиш жараёнида стандартни танлаш ва комплекс шакллантириш шартлари асослаб берилди.

Флавоноидлар таркибини миқдорий аниқлаш ва уни статистик қайта ишлаш натижалари 1-жадвалда келтирилган.

**«Флегмен» суюқ экстрактидаги флавоноидлар таркибини миқдорий
аниқлаш натижаларини статистик қайта ишлаш**

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	F	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,3455	0,3464	4	0,0000007125	0,00084	0,0234	0,64	0,3
2.	0,3459							
3.	0,3467							
4.	0,3469							
5.	0,3472							

1-жадвалдан кўришиб турибдики, «Флегмен» суюқ экстрактидаги флавоноидларнинг миқдори 0,3455-0,3472% гача.

Суюқ экстрактдаги флавоноидларнинг миқдори 0,3455-0,34727% гачани ташкил қилади. Олинган маълумотларга асосланиб, суюқ экстрактидаги таркиб меъёри камида 0,2% қилиб белгиланди.

2-жадвалда «Флегмен» суюқ экстракти сифатини тартибга солувчи сон кўрсаткичларнинг белгиланган меъёрлари жамланган.

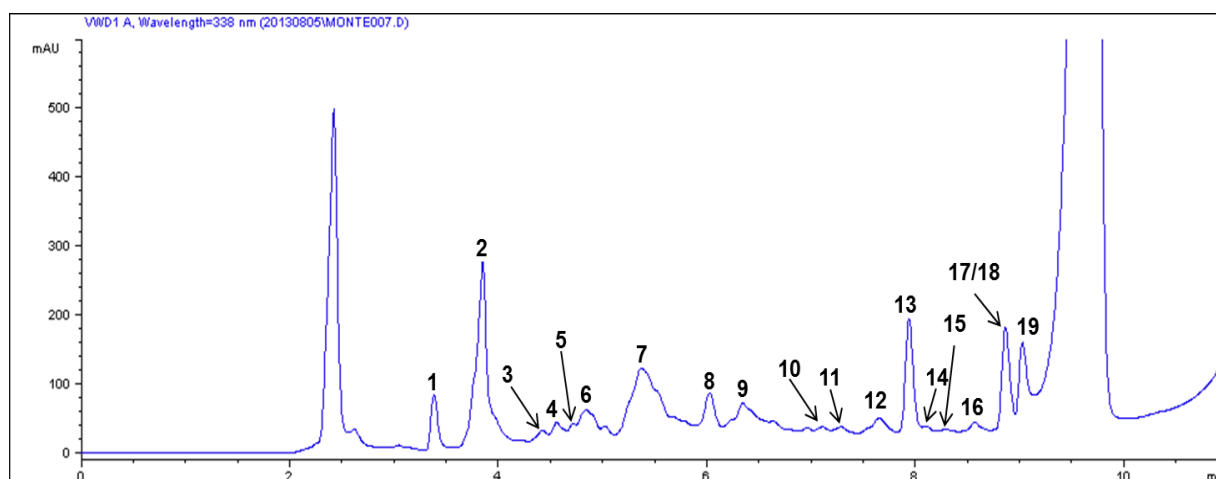
Флегмен суюқ экстрактининг сон кўрсаткичлари, %

№	Кўрсаткичлар	Усуллар	Меъёрлар
1	2	3	4
1.	Тавсифи	XI -ДФ	Яшил тусли тўқ жигарранг тиник, ўзига хос хидли ва озгина куйдирадиган, сўнг музлатадиган таъмга эга суюқлик
2.	Чинлиги:	кимёвий	Препаратга алюминий хлориднинг 96% этил спиртидаги эритмаси ва 95% этил спирти кўшилганида яшил-сарик ранг ҳосил бўлади
	Флавоноидлар		
	Ментол	ТСХ	Концентрланган сульфат кислотасидаги ванилин эритмаси пуркалганидан сўнг хроматограмманинг ментол эритмаси нукта даражасида қизил-бинафша рангли доғ ҳосил бўлади
	Сапонинлар ва глициризин кислотаси	ТСХ	Концентрланган сульфат кислотасидаги ванилин эритмаси пуркалганидан сўнг сарик рангли доғ ҳосил бўлади
3.	Оғир металллар	XI -ДФ	0,01% дан кўп эмас
4.	Спирт	XI -ДФ	50% дан кам эмас
5.	Қуруқ қолдиқ	XI -ДФ	5,3% дан кам эмас
6.	Қадоқ идишни тўлдириш ҳажми	Тармоқ стандарти	50 мл дан 100 мл гача бўлган қадоқлаш учун рухсат этилган ҳажмдан четланиш $\pm 3\%$ ни ташкил этади
7.	Микробиологик тозалиги	XI -ДФ	Мос келади
8.	Миқдорий таҳлил	СФ	0,2 % кам эмас
9.	Қадоқлаш	Вақтинчалик Фармакопея мақоласи бўйича	
10.	Ёрлиқлаш	Вақтинчалик Фармакопея мақоласи бўйича	
11.	Ташиш	Давлат стандарти (ГОСТ) 17768-90Е бўйича	
12.	Сақланиши	Қуёш нуридан ҳимояланган жойда, 25 °С юқори бўлмаган ҳароратда сақланиши керак.	
13.	Сақлаш муддати	2 йил	

аниқланди. Ушбу бирикмаларнинг суюқ экстрактида аниқланиши асосий фаол моддаларнинг экстракцияси тўлиқлигини кўрсатади, бу эса экстракция технологиясининг тўғри танланганлигини таакидлаш жоизлигини кўрсатади.

«Флегмен» суюқ экстрактида аниқланган моддаларнинг аксарияти фенолли моддалардир.

Биологик фаол моддаларни, шу жумладан аминокислоталарни олиш манбаларидан бири ўсимлик хом ашёсидир. Ўз навбатида шуни таъкидлаш керакки, ўсимликдан олинган биологик фаол моддалар синтетик бирикмалардан ўсимликларда организм томонидан осон сўриладиган комплекслар шаклида ва биологик осон ўзлаштириладиган концентрацияларда сақланиши билан фарқ қилади. Шу муносабат билан, биз ушбу ишда ўрганаётган янги дори воситаси «Флегмен» суюқ экстрактини олиш учун ишлатиладиган доривор ўсимлик хомашёсининг биологик фаол моддалари бундан мустасно эмас. «Флегмен» суюқ экстрактидаги эркин аминокислоталар тескари фазали ЮССХ усули ёрдамида таҳлил қилинди.



2-расм. «Флегмен» суюқ экстракти эркин аминокислоталарининг хроматограммаси

1 - аспарагин кислотаси, 2 - глутамин кислотаси, 3 – аспарагин, 4 - серин, 5 - глутамин, 6 - гистидин, 7 - треонин, 8 - глицин, 9 - аргинин, 10 - аланин, 11 - триптофан, 12 - метионин, 13 - аммиак, 14 - тирозин, 15 - валин, 16 - фенилаланин, 17 - изолейцин, 18 - лейцин, 19 - лизин

Хроматография “Chemstation 09.03.a” дастури буйича, насос ва УВ детекторли Agilent technologies (АҚШ) фирмасининг “Agilent 1200 series” русумли юқори самарали суюқлик хроматографида амалга оширилди. Ажратиш Zorbax XDB-C-18 сорбент билан тўлдирилган 0,46x25 см (4,6x250 мм) ўлчамли колонкада олиб борилди. Кўзгалувчи фаза сифатида концентрацияси 2,72 г/л ва рН 6,4 бўлган, натрий ацетат эритмаси ишлатилган, унда 0,5% тетрагидрофуран (ТГФ) - А эритмаси ва концентрацияси 2,72 г/л ва рН 6,4 бўлган натрий ацетат эритмаси, 80% ацетонитрил ва метанол аралашмасини (1:1) ўз ичига олган эритма Б. Аниқлаш 338 нм тўлқин узунлигида амалга оширилди. Хроматография профили 338 нм ва 360 нм тўлқин узунлигида (пролин ва гистидин учун) да кузатилди. Элюент оқими тезлиги 0,7 мл/мин. Колонкага юборилган

намунанинг ҳажми 20µл. Хроматография ҳарорати (колонка термостати) 40°C.

Хроматографик тизимнинг яроқлилиги хроматографик колонканинг самарадорлиги, чўққиларнинг ажралиш даражаси ва нисбий стандарт оғиш билан текширилди. «Флегмен» суюқ экстракти эркин аминокислоталарининг хроматограммаси III параграфда келтирилган.

Текширилаётган препаратда мавжуд бўлган аминокислоталарни чинлигини ва миқдорини аниқлаш хроматограммадаги стандарт аминокислоталарнинг ушланиш вақтлари ва энг юқори нуқталарини текшириш препаратининг аминокислоталари билан солиштириш орқали амалга оширилди. Текшириш намунаси ва стандарт аралашманинг аминокислоталари олинган хроматограммаларини таҳлил қилиш «Флегмен» суюқ экстрактида бир нечта аминокислоталар мавжудлигини кўрсатди.

Тадқиқот натижаларига кўра, «Флегмен» суюқ экстрактида 18 та аминокислоталар мавжуд. Бу ўрганилаётган суюқ экстрактидаги аминокислоталар йиғиндисининг юқори биологик қийматини кўрсатади. «Флегмен» суюқ экстракти таркибидаги аниқланган аминокислоталар орасидаги 8 таси муҳим аминокислоталар, 10 таси эса алмашиладиганлиги аниқланди. Тўпламдаги аминокислоталар орасида марказий асаб тизимининг касалликларини даволашда ишлатиладиган глутамин кислота устунлик қилади. Бундан келиб чиқадики, ўрганилаётган суюқ экстрактининг аминокислоталари суюқ экстрактининг фармакологик фаоллигининг намоён бўлишида иштирок этиши мумкин.

Микро ва макро элементлар метаболик жараёнларни бошқаради, характерли биоэлектрик потенциалларни сақлаб, ҳужайралар ва тўқималарнинг физик ва кимёвий яхлитлигини сақлайди. Ҳаёт учун зарур бўлган ферментатив жараёнларнинг фаоллигида асосий рол ўйнайдиган микроэлементлардир. Шунинг учун уларнинг етишмаслиги ва ортиқча бўлиши дарҳол инсон саломатлигига таъсир қилади. Чуқурроқ таҳлил қилиш учун «Флегмен» суюқ экстрактининг элемент таркиби ўрганилди.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, «Флегмен» суюқ экстракти таркибида 39 та элемент мавжуд. Булар: Li, Be, B, Na, Mg, Al, P, S, Cl, K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Br, Sr, Mo, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, I, Ba, W, Os, Hg, Tl, Pb, Bi, U. Бу элементлардан ионлар ҳолида ҳужайра таркибига кирувчи калций, магний, калий, натрий ва хлор ҳаётий аҳамиятга эга. Рўйхатда келтирилган элементлар макроэлементлар гуруҳига киритилган. Суюқ экстрактдаги макроэлементларнинг энг катта миқдорини хлор, фосфор, бром, натрий, хром, титан, цинк ташкил қилади.

«Флегмен» суюқ экстрактидаги оғир металлларнинг Pb ва Cd миқдори руҳсат этилган миқдордан ошмайди (СанПиН 2.3.2.1078-01.).

«Флегмен» суюқ экстрактини амалга ошириш истиқболларини ўрганиш учун биз истеъмолчиларнинг седативларга бўлган муносабатини аниқлаш учун таҳлил ўтказдик.

Шу муносабат билан Ўзбекистон Республикасида рўйхатга олинган СДВ диапазони ушбу фармакотерапевтик гуруҳ бўйича рўйхатга олиш маълумотларининг контент-таҳлили ёрдамида ўрганилди (АТС коди – №5С). 2020-йилда Ўзбекистон Республикаси Давлат реестрига киритилган мамлакатимизда ишлаб чиқарилган дори воситаларининг ассортиментини таҳлили шуни кўрсатдики, маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан 46 та дори воситаси рўйхатга олинган бўлиб, улардан 31 таси суяқ дори воситалари шакллари (настойкалар, томчилар, эритмалар ва сироплар) кўринишидаги дори воситалари, қаттиқ дори воситалари шаклидаги 9 та дори (капсула, куруқ экстракт ва таблеткалар) ва 6 та доривор ўсимлик хом ашёсидир.

Айтиш мумкинки, ушбу дорилар гуруҳи, умуман олганда, нисбатан арзон маҳаллий ишлаб чиқарилган маҳсулотларнинг эскирган номенклатурасига эга. Кўп миқдордаги дори-дармонлар - 27 таси настойкалар шаклида таклиф этилган, шунингдек қадоқланган доривор хом ашё шаклида - 7 та. Минимал миқдор сиропларга берилди - 2 та. Бу ассортиментни замонавий тайёр дори воситалари ҳисобига хилма-хил қилиш зарурлигини талаб қилади.

Маҳаллий фармацевтика бозорини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, қаттиқ дори воситалари шакллари суяқ шаклларга нисбатан устунлик қилади, сироплар охириги ўринни эгаллайди. Шунга кура, суяқ экстракт асосида седатив таъсирга эга сироп ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «**«Флегмен» сиропини стандартлаштириш**» деб номланган тўртинчи бобида сиропнинг сон кўрсаткичлари ва ташқи кўриниши ДФ XI нашри талабларига мувофиқлиги аниқланган.

Сиропнинг сифатини баҳолаш учун асосий биоактив компонентлар учун сифат реакциялари ўтказилган ва қоғоз хроматографияси ҳамда юпка қатламли хроматография услублари ёрдамида флавоноидлар мавжудлиги аниқланган.

Биологик фаол моддаларни аниқлашнинг ўзига хос усуллари ишлаб чиқиш доривор ўсимликларни ўрганишнинг зарурий шартидир.

Дори воситаларини хилма-хил таҳлил қилиш усуллари орасида УВ спектрофотометрик усули ажралиб туради ва тобора муҳим аҳамият касб этмоқда, унинг бу қўлланилиши таҳлилга сарфланадиган вақт ва моддалар миқдорининг сезиларли даражада қисқаришига олиб келиши билан боғлиқ, бундан ташқари, у юқори аниқлик ва ишончлилиги билан тавсифланади. УВ спектрофотометрик усули доривор хом ашё ва препаратлардаги флавоноидларни стандартлаштириш учун катта имкониятларга эга.

«Флегмен» сиропидаги флавоноидларнинг миқдорий таркиби УВ спектрофотометрик усул ёрдамида, Давлат стандарт намунаси (ДСН) рутин нуқтаи назаридан ўтказилди. Тавсия этилган усул флавоноидлар йиғиндисининг 5%-AlCl₃ эритмаси билан реакциясига, сўнгра 408 нм тўлқин узунлигида аниқлашга асосланган.

Ўтказилган флавоноидларини миқдорини статистик ишлаб чиқиш таҳлили натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

**«Флегмен» сиропини флавоноидларини миқдорини аниқлаш
натижаларини статистик ишлаб чиқиш**

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,0545	0,0545	4	0,000000015	0,000122	0,00034	0,62	0,27
2.	0,0545							
3.	0,0546							
4.	0,0546							
5.	0,0547							

Жадвалдан кўриниб турибдики, «Флегмен» сиропидаги флавоноидларнинг миқдори 0,0545-0,0547% гачани ташкил қилади. Олинган маълумотларга асосланиб, сиропдаги флавоноидлар таркибининг меъёри камида 0,03% ни ташкил қилади.

Таҳлил натижасида «Флегмен» сиропи сифатини тартибга солувчи сон кўрсаткичлар нормалари ўрнатилди (4-жадвал).

4-жадвал

«Флегмен» сиропининг сон кўрсаткичлари,%

№	Кўрсаткичлар	Усуллар	Меъёрлар
1	2	3	4
1.	Тавсифи	Кўз билан, ЎзР ДФ	Оч жигарранг, ўзига хос ҳидли, ширин ва озгина музлатадиган таъмга эга қуюқ суюқлик
2.	Чинлиги: - Спирт - Қанд - Флавоноидлар - Ментол - Сапонинлар	Кимёвий реакциялар	а) ҳайдалган суюқликка натрий гидроксид ва йод эритмалари қўшилганида йодоформ хиди сезилади. б) кобальт нитрат ва натрий гидроксид эритмалари қўшилганида бинафша ранг ҳосил бўлади. в) Препаратга алюминий хлориднинг 96% этил спиртидаги эритмаси ва 95% этил спирти қўшилганида яшил-сарик ранг ҳосил бўлади г) Концентрланган сульфат кислотасидаги ванилин эритмаси пуркалганидан сўнг хроматограмманинг ментол эритмаси нуқта даражасида қизил-бинафша рангли доғ ҳосил бўлади д) Концентрланган сульфат кислотасидаги ванилин эритмаси пуркалганидан сўнг (сарик рангли доғ)
3.	pH	ЎзР ДФ	4,5 дан 6,0 гача
4.	Қадоқ идишни тўлдириш ҳажми	ЎзР ДФ	50 мл бўлган қадоқлаш учун рухсат этилган ҳажмдан четланиш $\pm 3\%$ ни ташкил этади
5.	Куруқ қолдиқ	ЎзР ДФ	50% дан кам эмас
6.	Спирт	ЎзР ДФ	5% дан кам эмас
7.	Зичлиги	ЎзР ДФ	1,100 г/см ³ дан 1,300 г/см ³ гача
8.	Оғир металлар	ЎзР ДФ	0,001% дан кўп эмас
9.	Микробиологик тозаллиги	ЎзР ДФ	Мос келади

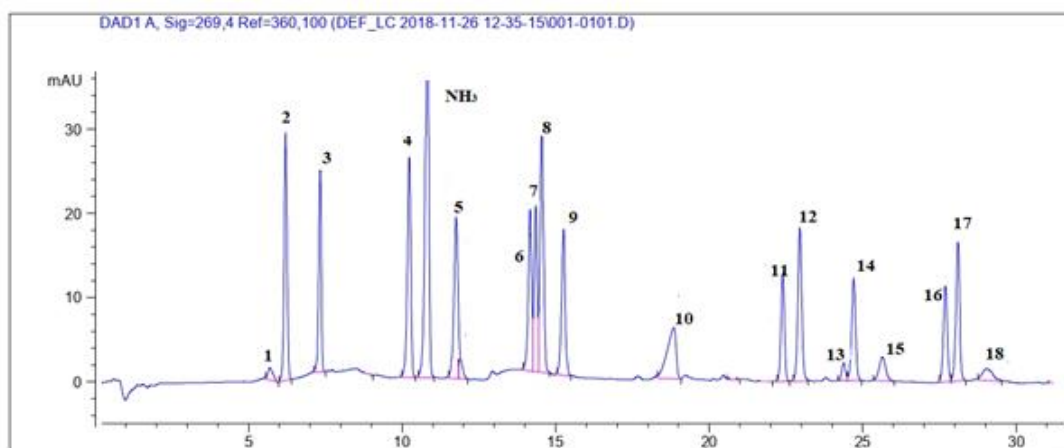
10.	Микдорий таҳлил	ЎзР ДФ	0,03% дан кам эмас
11.	Қадоқлаш	Вақтинчалик Фармакопея мақоласи бўйича	
12.	Ёрлиқлаш	Вақтинчалик Фармакопея мақоласи бўйича	
13.	Ташиш	Давлат стандарти (ГОСТ) 17768-90Е бўйича	
14.	Сақланиши	Қуёш нуридан ҳимояланган жойда, 25 °С юқори бўлмаган ҳароратда сақланиши керак. Сақлаш даври мобайнида чўкма ҳосил бўлиши мумкин	
15.	Сақлаш муддати	2 йил	

Доривор ўсимлик материаллари асосида тайёрланадиган дори воситаларига қўйиладиган асосий талаблардан бири уларни сақлаш шароитлари ва яроқлилиқ муддатини белгилаш ҳисобланади.

«Флегмен» сиропи таркибидаги фенолли бирикмаларни аниқлаш аралашма компонентлари ва эталон эритмаларнинг сақланиш вақтларини солиштириш орқали амалга оширилди. Олинган натижаларни таҳлил қилиб, сироп таркибида фенолли бирикмалар билан боғлиқ биологик фаол моддалар мавжудлигини таъкидлаш мумкин.

«Флегмен» сиропининг полифенол таркибини аниқлаш учун ЮҚСХ усули қўлланилди, натижада лутеолин 7-гиперозиднинг микдорий таркиби аниқланди ва у - 0,031%, галлий кислотаси - 0,049%, винил кислотаси - 0,020%, кверцетин - 0,030%, скутеларин (реверс) - 0,020%, скутеларин - 0,030% ка. 0,028%, гиперозид - 0,041%, рутин - 0,029%, синнамик кислота - 0,020%, вератрик кислота - 0,019%, авикулярин - 0,032%, витамин С - 0,034%, лютеолин - 0,036%, анис кислотаси -0,036%, пара-оксибензоик кислотаси -0,020%ни ташкил этади.

«Флегмен» сиропининг аминокислоталарини ва маълум концентрацияли аминокислоталарнинг стандарт аралашмасини хроматографияси шу каби шароитларда кетма-кет амалга оширилди. Суюқ экстракти «Флегмен» аминокислоталарининг хроматографик таҳлиллари натижалари 3-расмда келтирилган. Текширилаётган намуна ва стандарт аралашманинг аминокислоталарининг олинган хроматограммаларини таҳлил қилиш «Флегмен» сиропида бир нечта аминокислоталар мавжудлигини кўрсатди. Ўтказилган тадқиқотларга кўра, «Флегмен» сиропи таркибида 18 та аминокислота мавжуд. Улар орасида «Флегмен» суюқ экстракти таркибида 8 таси муҳим аминокислоталар, яъни треонин, метеонин, тирозин, валин, фенилаланин, изолейцин, лейцин, лизин HCl борлиги аниқланган бўлиб, уларнинг 10 таси ўзаро алмашинувчандир.



3-расм. «Флегмен» сиропининг эркин аминокислоталарини хроматограммаси

1 - аспарагин кислотаси, 2 – глутамин кислотаси, 3 –аланин, 4 – глутамин, 5 – треонин, 6 – валин, 7 –тирозин, 8 –глицин, 9 –аргинин, 10 – аспарагин, 11 –метионин, 12 –триптофан, 13 – гистидин, 14-лизин, 15 – фенилаланин, 16 – изолейцин, 17-лейцин, 18 –серин

Сироп таркибидаги аминокислоталар миқдорий таркиби бўйича қуйидаги тартибда жойлашади: Glu>Lis>Arg>Gly>Met>Ala>Thr>Phe>Asp>Trp>Val>Gln>Tyr>Ile>Leu>Ser>Asn>His. Таҳлил натижаларига кўра, сиропдаги кўп миқдордаги глутамин кислота, глицин, триптофан унинг седатив фармакологик фаоллигини аниқлайди деган хулосага келиш мумкин.

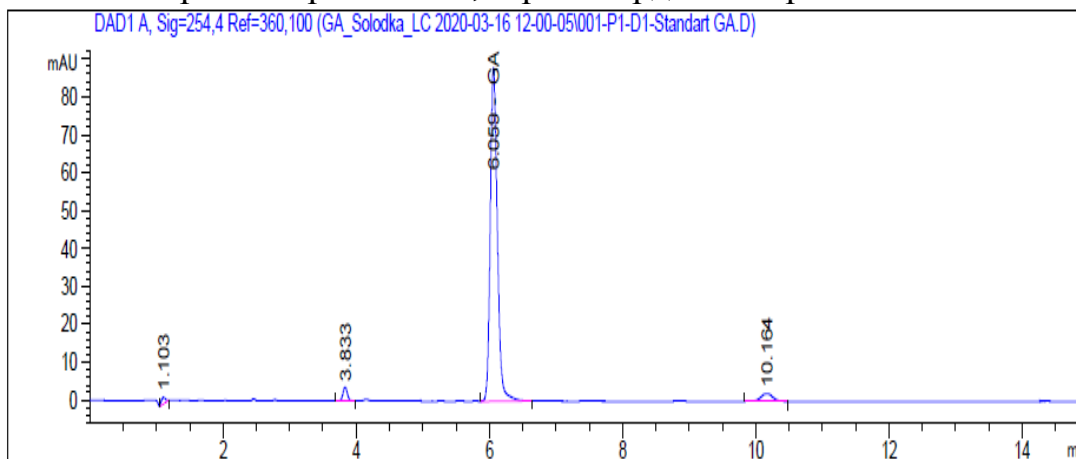
Элементар таркиби жуда сезгир кўп элементли таҳлил усули–индуктив плазма (ИСП - МС) билан боғланган масс-спектрал таҳлил ёрдамида аниқланди. Таҳлил натижасида сиропда 57 минерал элементлари мавжудлигини аниқлади. Олинган натижаларга кўра 100 дан 1000 мг/кг гача концентрацияларда 2 та элемент (Br и K) бўлиб, 10 дан 100 мг/кг гача 2 та элемент (Na и Mg), 1 дан 10 мг/кг гача 2 та элемент (P и Fe) ва 1 мг/кгдан паст 51 элементлардир (Fe, Zn, B, Cr, Al, I, Sr, Mn, Cu, Ca, Sc, Ba, Mo, Ni, Li, V, Se, Sb, Zr, Sn, Nb, As, Co, Ga, Ag, Cd, Ta, Cs, Te, W, Tl, Bi, Re, Nd, Ce, Pb, Hf, Y, Gd, In, Sm, La, Er, Eu, Dy, Pr, Lu, Ho, Tm, Au, Hg, Pt).).

Аниқланган элементлар таркибининг пасайиш даражасига кўра қуйидаги қатор шаклида ифодаланиши мумкин: Br> K> Na > Mg >P >Fe >Zn >B >Cr > Al> I>Sr > Mn = Cu> Ca >Sc >Ba>Mo> >Ni >Li >V >Se >Sb >Zr >Sn > Nb > As > Co > Ga >Ag>Cd= Ta> Cs> Te > W > Tl > Bi, >Re >Nd= Ce > Pb > Hf > Y > Gd=In >Sm> La > Er >Eu > Dy > Pr >Lu > Ho >Tm > Au > Hg=P.

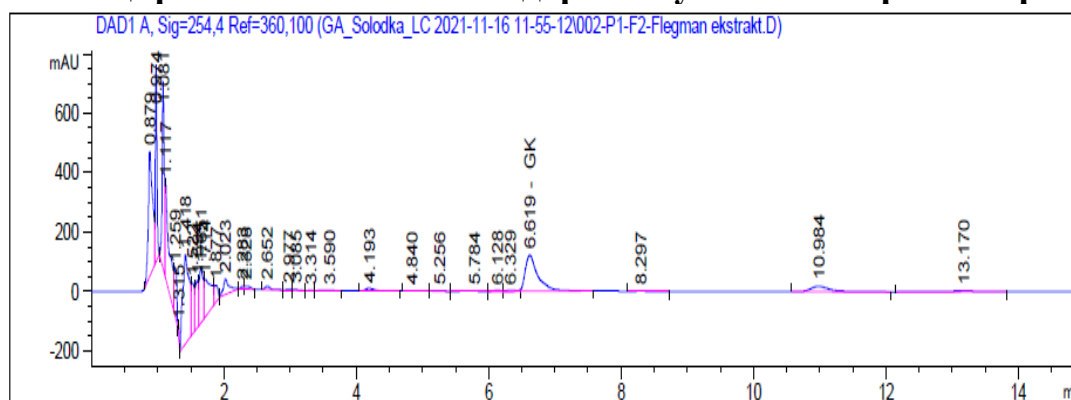
«Флегмен» суюқ экстрактидаги оғир металлларнинг Pb ва Cd таркиби рухсат этилган чегаралардан ошмайди (СанПин 2.3.2.1078-01.). Олинган маълумотлар сиропнинг элемент таркиби жуда хилма-хил ва шунга мос равишда мураккаб таъсирга эга бўлиши мумкин деган хулосага келишимизга имкон беради. «Флегмен» ишлаб чиқилган седатив йиғма дориларининг яроқлилик муддатини ўрганиш учун биз сақлаш пайтида барқарорлик бўйича тадқиқотлар ўтказдик. «Флегмен» суюқ экстракти ва сиропининг яроқлилик муддати 2 йил эканлиги аниқланди.

Диссертация ишининг «Суюқ седатив препаратлардаги глицирризин кислотаси ва рутиннинг микдори» деб номланган бешинчи бобида «Флегмен» суюқ экстракти ва сиропи таркибидаги глицирризин кислота ва рутинни микдорий аниқлашга оид тадқиқотлар келтирилган. Шу муносабат билан «Флегмен» суюқ экстракти ва сиропи таркибидаги глицирризин кислотаси ва рутин микдорини аниқлаш учун юқори самарали суюқлик хроматографи – автодозаторли Agilent 1200 Infinity (АҚШ) асбобидан фойдаланилди.

«Флегмен» суюқ экстракти ва глицирризин кислотаси стандарт намунасининг хроматограммаси 4, 5-расмларда келтирилган.



4-расм. Глицирризин кислотаси стандарт намунасининг хроматограммаси



5-расм. «Флегмен» суюқ экстрактининг хроматограммаси

Суюқ экстрактини таҳлили натижаларини статистик ишлаб чиқиш бўйича маълумотлар 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

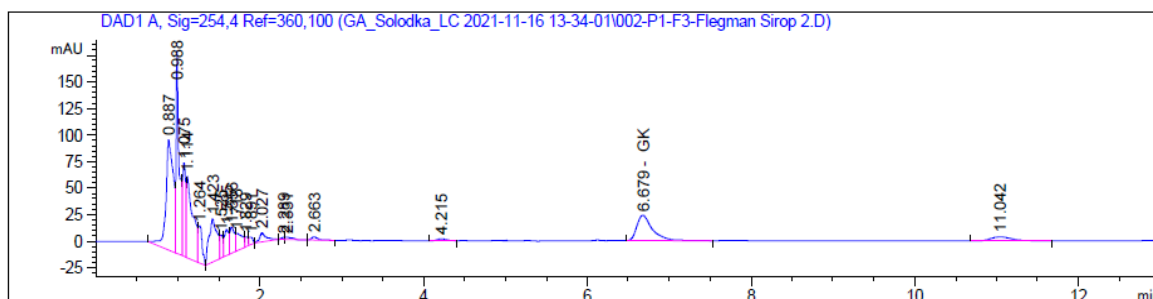
«Флегмен» суюқ экстрактидаги глицирризин кислотасини микдорини аниқлаш натижаларини статистик ишлаб чиқиш

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	F	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,232	0,233	4	0,000009	0,003	0,00834	3,5	1,5
2.	0,236							
3.	0,234							
4.	0,229							
5.	0,236							

Статистик ишлов бериш шуни кўрсатдики, глицирризин кислотанинг «Флегмен» суюқ экстрактидаги микдорий таркиби ЮССХ ёрдамида 0,003%

стандарт оғиш ва 0,01% ишонч даражаси билан аниқланган. Бундай ҳолда, μ $0,239 \geq \mu \geq 0,228\%$ ҳақиқий қийматни ўлчашда нисбий хатолик 1,5% ни ташкил қилади. «Флегмен» суюқ экстрактида глицеризин кислотасининг ўртача миқдори 0,233% ни ташкил этди.

«Флегмен» суюқ экстрактида глицеризин кислотасининг миқдори ва статистик қайта ишлаш натижалари 6-расм ва 6-жадвалда келтирилган.



6-расм. «Флегмен» сиропининг хроматограммаси

6-жадвал

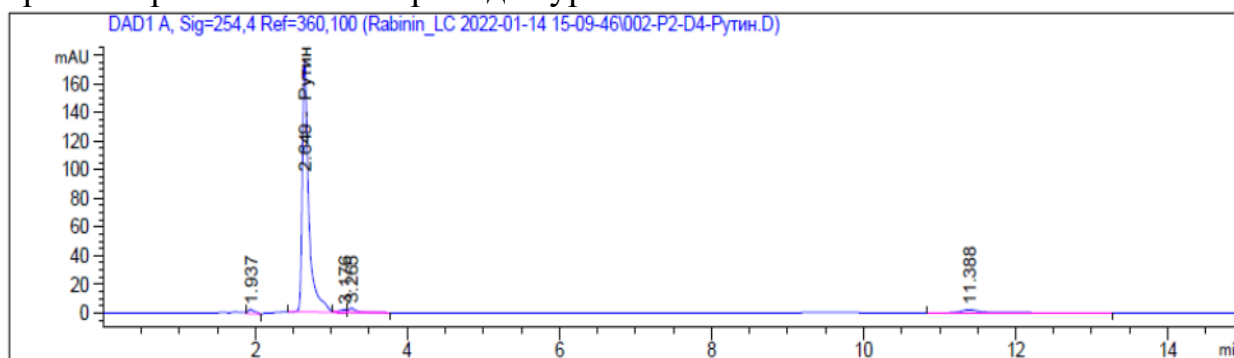
«Флегмен» сиропидаги глицеризин кислотасини миқдорини аниқлаш натижаларини статистик ишлаб чиқиш

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\epsilon_1 \%$	$\epsilon \%$
1.	0,021	0,022	4	0,0000000075	0,000086	0,000106	1,1	0,5
2.	0,021							
3.	0,022							
4.	0,022							
5.	0,022							

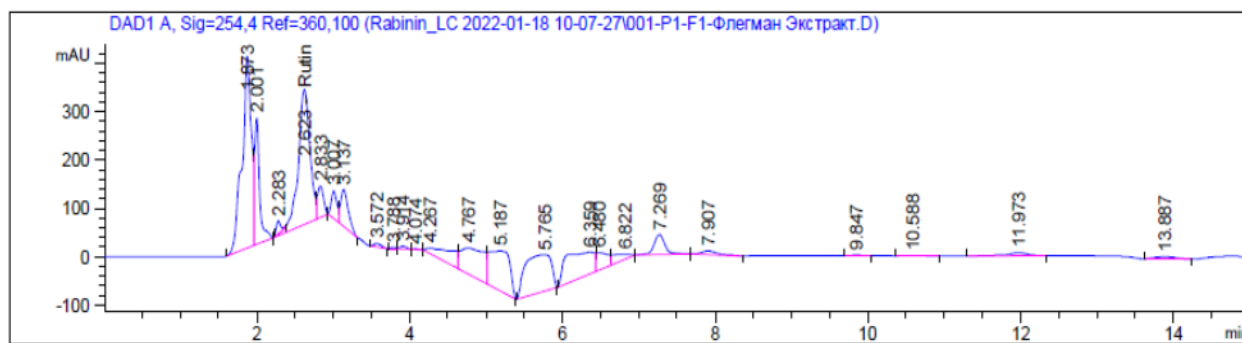
«Флегмен» сиропи таркибидаги глицеризин кислотасини миқдорини аниқлаш ва уларни статистик қайта ишлаш натижасида ГКнинг миқдори 0,01% ишончлилик даражасида аниқланганлигини кўрсатди. Бундай ҳолда, μ $0,023 \geq \mu \geq 0,021\%$ ҳақиқий қийматини ўлчашда нисбий хатолик 0,5% ни ташкил этди. Сироп таркибидаги ГК нинг ўртача миқдори 0,022% ни ташкил этди.

Кейинчалик, «Флегмен» суюқ экстракти ва сиропи таркибидаги рутинни миқдорий аниқлаш ЮССХ ёрдамида амалга оширилди. Рутиннинг миқдори стандарт рутин намунасининг чўққиси майдонига нисбатан аниқланган. Олинган маълумотлар 7-жадвалда кўрсатилган.

Рутиннинг стандарт намунаси ва «Флегмен» суюқ экстрактининг хроматограммаси 7- ва 8-расмда кўрсатилган.



7-расм. Рутинни стандарт намунасининг хроматограммаси



8-расм. «Флегмен» суюқ экстрактининг хроматограммаси

«Флегмен» суюқ экстрактидаги рутинни аниқлаш натижаларини статистик ишлаб чиқиш бўйича маълумотлар 7-жадвалда келтирилган. «Флегмен» сиропининг олинган маълумотлари ўртача ва статистик қайта ишланди.

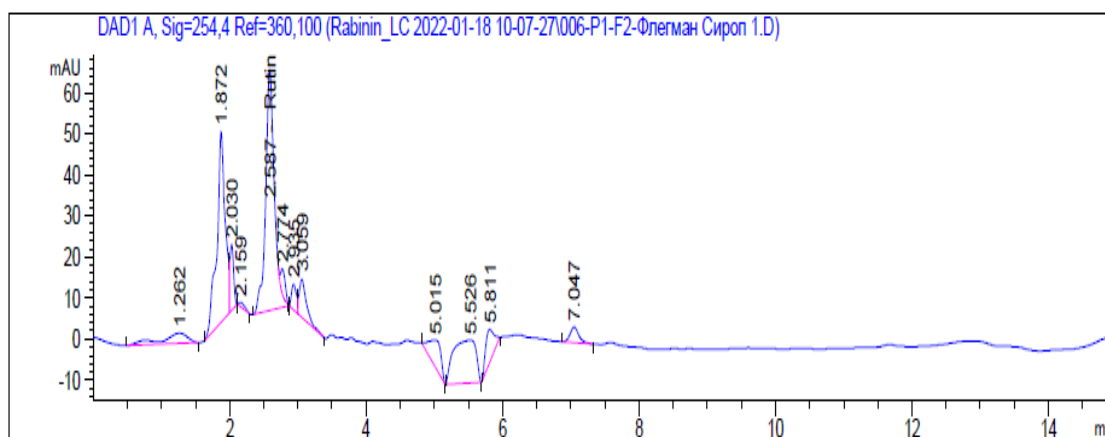
7-жадвал

«Флегмен» суюқ экстрактидаги рутинни миқдорини аниқлаш натижаларини статистик ишлаб чиқиш

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,211	0,211	4	0,0000025	0,00158	0,00439	2,08	0,9
2.	0,213							
3.	0,209							
4.	0,210							
5.	0,212							

Статистик ишлов бериш шуни кўрсатдики, рутиннинг «Флегмен» суюқ экстрактидаги миқдори ЮССХ усули ёрдамида 0,002% стандарт оғиш ва 0,01% ишонч даражаси билан аниқланган. Бунда, $\mu_{ни} 0,214 \geq \mu \geq 0,208\%$ ҳақиқий қийматини ўлчада нисбий хатолик 0,9% ни ташкил қилади. «Флегмен» суюқ экстрактида рутиннинг ўртача миқдори 0,211% ни ташкил этди.

Кейинчалик, «Флегмен» сиропи таркибидаги рутиннинг миқдори аниқланди. «Флегмен» сиропининг хроматограммаси 9-расмда кўрсатилган.



9-расм. «Флегмен» сиропининг хроматограммаси

«Флегмен» сиропидаги рутинни аниқлаш натижаларини статистик ишлаб чиқиш бўйича маълумотлар 8-жадвалда келтирилган. «Флегмен» сиропининг олинган маълумотлари ўртача ҳисобланган ва статистик ишлов берилган.

8-жадвал

«Флегмен» сиропидаги рутинни миқдорини аниқлаш натижаларини статистик ишлаб чиқиш

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,031	0,031	4	0,0000005	0,00070	0,00196	6,32	2,8
2.	0,031							
3.	0,032							
4.	0,031							
5.	0,032							

Статистик ишлов бериш шуни кўрсатдики, рутиннинг «Флегмен» сиропидаги миқдори 0,01% ишонч даражаси билан аниқланган. Бунда, μ ни $0,032 \geq \mu \geq 0,030\%$ ҳақиқий қийматини ўлчашда нисбий хатолик 2,8% ни ташкил қилади. «Флегмен» сиропида рутиннинг ўртача миқдори 0,031% ни ташкил этди.

««Флегмен» седатив настойкасини стандартлаштириш» деб номланган олтинчи бобда илк бор биологик фаол моддаларнинг энг тўлиқ комплексини ўз ичига олган 4 компонентли тинчлантирувчи йиғмадан олинган настойкадаги флавоноидларнинг сон кўрсаткичлари ва миқдорини аниқлаш усули ўрганилди ва седатив фаолликка эга бўлган воситалар ишлаб чиқилди.

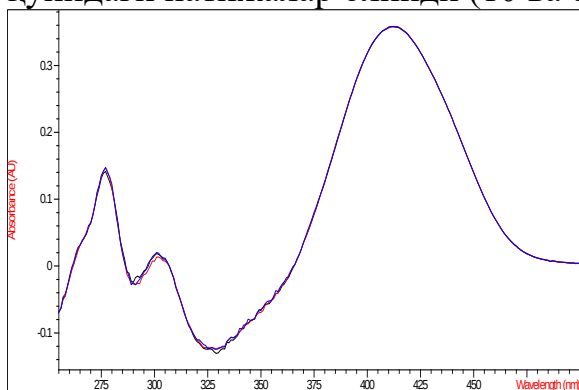
Седатив таъсир биологик фаол моддалар, яъни флавоноидлар, сапонинлар мажмуасига боғлиқ. «Флегмен» седатив настойкасини перколяция усули ёрдамида олинган. Экстрагент сифатида 70% этил спирти ишлатилган. Препаратнинг ташқи кўриниши ва сон кўрсаткичлари ХI Давлат Фармакопея талабларига мувофиқ аниқланди. «Флегмен» йиғмасидан олинган настойка тиниқ, яшил тусдаги тўқ жигар рангли, ўзига хос хидли, бир оз аччиқ, совуқ таъмга эга суюқлик бўлиб, унинг сон кўрсаткичлари 9-жадвалда келтирилган.

9-жадвал

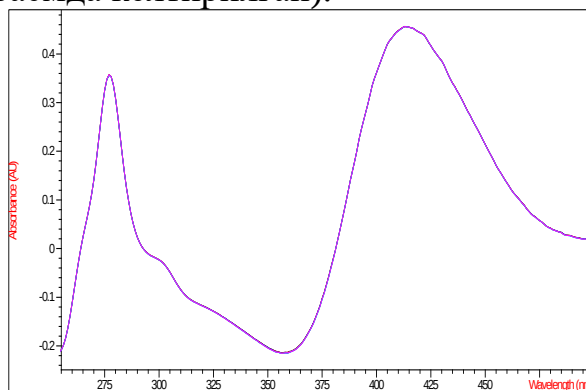
«Флегмен» седатив настойкасининг сон кўрсаткичлари

№	Кўрсаткич номи	Норматив-техник ҳужжат бўйича меъёрлар
1.	Тавсифи	Тиниқ, яшил тусдаги тўқ жигар рангли, ўзига хос хидли, бир оз аччиқ, совуқ таъмга эга қуюқ эритма
2.	Чинлиги	Кимёвий, ЮҚХ
3.	Оғир металллар	0,001% дан кўп эмас
4.	Спирт	5% дан кам эмас
5.	Зичлиги	1,1 г/см ³ дан 1,3 г/см ³
6.	Қуруқ қолдиқ	4% дан кам эмас
7.	Миқдорий таҳлил	0,10% фоиздан кам эмас
8.	Сақлаш муддати	2 йил

Седатив дамламанинг сифати асосий биологик фаол моддалар – флавоноидларнинг таркиби билан аниқланди. Флавоноидларнинг «Флегмен» седатив настойкасида миқдорий таркибини аниқлаш усули ишлаб чиқилган бўлиб, миқдорий аниқлаш усули ГСО рутин бўйича, комплекс ҳосил қилиш реакцияси ёрдамида спектрофотометрия усулига асосланган. Тавсия этилган усул флавоноидлар йиғиндисини 5%-AlCl₃ эритмаси билан реакциясига асосланган бўлиб, ундан кейин $\lambda=411\pm 2$ нм тўлқин узунлигида аниқланди. 10 ва 11-расмда «Флегмен» настойка эритмасининг УВ спектри ва рутиннинг стандарт намунаси кўрсатилган. «Флегмен» настойкасидаги флавоноидларнинг миқдорини спектрофотометрик усулда аниқланганда қуйидаги натижалар олинди (10 ва 11 расмда келтирилган).



10-расм. «Флегмен» настойкаси эритмасининг спектри



11-расм. Рутинни стандарт намунаси эритмасининг спектри

Флавоноидларни аниқлаш натижаларини статистик ишлаб чиқиш бўйича маълумотлар 10-жадвалда келтирилган.

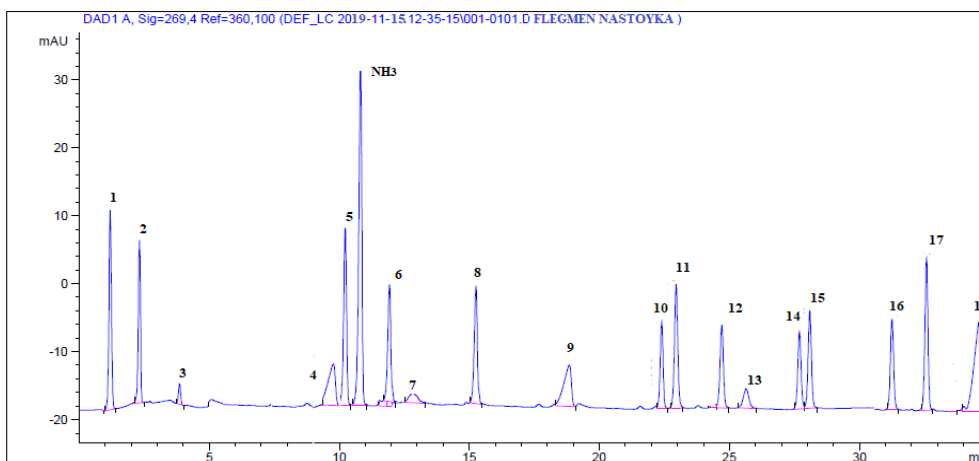
10-жадвал

«Флегмен» седатив настойкасидаги флавоноидларни миқдорини аниқлаш натижаларини статистик ишлаб чиқиш

№	X _i , %	$\bar{X}$, %	F	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	ε_1 %	ε %
1.	0,1695	0,1693	4	0,000000055	0,000234	0,00029	0,38	0,17
2.	0,1690							
3.	0,1695							
4.	0,1695							
5.	0,1694							

Жадвалдан кўриниб турибдики, «Флегмен» седатив настойкасидаги флавоноидларнинг миқдори 0,1690-0,1695% гачани ташкил қилди. Олинган маълумотларга асосланиб, йиғмадаги флавоноидлар миқдорининг меъёри камида 0,10% ни ташкил қилади.

«Флегмен» седатив настойкадаги аминокислоталарни ва маълум концентрацияли аминокислоталарнинг стандарт аралашмаси хроматографияси шунга ўхшаш шароитларда кетма-кет амалга оширилди. «Флегмен» седатив настойкасининг аминокислоталарини хроматографик таҳлил натижалари 12- расмда кўрсатилган.



12-расм. «Флегмен» настойкасидаги эркин аминокислоталарнинг хроматограммаси

1 - глутамин кислотаси, 2- аспарагин кислотаси, 3 – гистидин, 4 – фенилаланин, 5 – глицин, 6-серин, 7 - глутамин, 8 - треонин, 9 - аргинин, 10 - аланин, 11 - триптофан, 12 - метионин, 13 - аспарагин, 14 - тирозин, 15 - валин, 16 - изолейцин, 17-лейцин, 18 – лизин

Ўрганилаётган препарат таркибидаги аминокислоталарни аниқлаш ва миқдорини таҳлил қилиш препаратнинг ва стандарт аминокислоталарнинг хроматограммалардаги аминокислоталар ушланиш вақти ва уларни чўққилари юзасини ҳисоблаш орқали амалга оширилди. Текширув намунаси ва стандарт аралашманинг олинган аминокислоталар хроматограммаларини таҳлил қилиш «Флегмен» седатив настойкасида бир нечта аминокислоталарнинг мавжудлигини кўрсатди.

Тадқиқот маълумотларига кўра, «Флегмен» седатив настойкаси 18 та аминокислотадан иборат бўлиб, бу ўрганилаётган препаратнинг аминокислоталар миқдорининг юқори биологик қийматини кўрсатади. Йиғмадаги аминокислоталар орасида марказий асаб тизимининг касалликларини даволашда қўлланиладиган глутамин кислота, глицин, триптофан устунлик қилади.

Кейинги тадқиқотимизнинг мақсади «Флегмен» седатив настойкасининг элемент таркибини ўрганиш эди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, «Флегмен» настойка таркибида 39 та элемент мавжуд. Бу элементлардан ионлар ҳолида ҳужайра таркибига кирувчи калций, магний, калий, натрий ва хлор ҳаётий аҳамиятга эга. Рўйхатда келтирилган элементлар макроэлементлар гуруҳига киритилган. Седатив настойкадаги макроэлементларнинг энг катта миқдорини: натрий, калций, магний, хлор, фосфор, бром, хром, титан, цинк ташкил қилади.

«Флегмен» настойкасидаги фенолли бирикмаларнинг таркиби ва идентификацияси аралашманинг ва эталон эритмалар моддаларининг ушланиш вақтларини солиштириш орқали амалга оширилди.

«Флегмен» настойка таркибидаги фенолли бирикмаларни миқдорий ўрганиш натижалари винил кислотаси - 0,25%, кверцетин - 0,16%, галлий кислотаси - 0,24%, лютеолин 7-гиперозид - 0,16%, скутеларин (реверс) - 0,15%, скутеларин - 0,15%, рутин - 0,14%, авикулярин - 0,13%, синнамик

кислотаси - 0,12%, вератрик кислотаси - 0,15%, лютеолин - 0,06%, кемпферол - 0,15%, анис кислотаси - 0,12%, гиперозид - 0,23%. витамин С-0,05%, пара-гидроксibenзой кислотаси -0,15% эканлигини кўрсатди.

«Флегмен» седатив настойкаси таркибидаги фенолли бирикмаларни миқдорий ўрганиш натижалари унда Регел кўзиқўлоғи ва туркистон арслонқуйруқ ўсимлигининг хомашёсида учрайдиган полифенол бирикмаларининг мавжудлигини кўрсатди. Ушбу бирикмаларнинг аниқланиши асосий фаол моддаларни настойкага ажратиб олишнинг тўлиқлигини кўрсатади, бу эса танланган экстракция технологиясининг тўғри деб баҳолашга асос бўлади.

«Флегмен» седатив дамламасининг ишлаб чиқилган сифат кўрсаткичлари ХI Давлат Фармакопоеясининг барча талабларига жавоб беради. Доривор ўсимлик материаллари асосида тайёрланадиган дори воситаларига қўйиладиган асосий талаблардан бири уларни сақлаш шароитлари ва яроқлилик муддатини белгилаш ҳисобланади. Настойкани табиий шароитда сақлашда яроқлилик муддати 2 йил этиб белгиланди.

Диссертациянинг «**Фитофлегмен» филтрли қадокланган чойнинг кимёвий таркибини ўрганиш ва сифат кўрсаткичларини аниқлаш**» номли VII бобида БФҚнинг сифат ва миқдорий таҳлилини тайёрлашнинг сон кўрсаткичларини аниқлаш, ташкилот стандартининг техник шартларини ишлаб чиқиш натижалари келтирилган. «Фитофлегмен» солинган чой филтри учун ташқи кўриниши, ранги, таъми, ҳиди, дорининг чиқарилиш шакли, намлиги, куруқ қолдиғи, аралашмалари, қопчалардаги кукуннинг ўртача оғирлиги, кукун таркиби каби кўрсаткичлар аниқланди. Натижалар 11-жадвалда келтирилган.

11-жадвал

«Фитофлегмен» филтрли қадокланган чойнинг сон кўрсаткичлари

№	Аниқланган сон кўрсаткичлари	Олинган натижалар
1.	Ташқи кўриниши	Бўшашган кукун
2.	Ранги	Оч яшил ранг
3.	Таъми ва ҳиди	Совуқ таъмга ва ўзига хос хидга эга
4.	Ишлаб чиқариш шакли	1 г дан пакетчаларда
5.	Намлик	8,1%
6.	Экстракция қилинган моддаларни миқдори	17%
7.	Металлмагнит қўшимчалар миқдори	0,0002 г
8.	Ёт қўшимчалар: Минерал моддалар Органик қўшимчалар	0,1% 0,05%
9.	Пакетчадаги кукун миқдори	1 г ±10%
10.	Пакетчадаги кукун таркиби:	
	Регель кўзиқўлоғи	0,2 г
	Туркистон арслонқуйруғи	0,6 г
	Ялпиз барглари	0,2 г

Филтрли «Фитофлегмен» чойининг олинган сон кўрсаткичлари ушбу маҳсулотга қўйилган НД талабларига жавоб беради.

Микдорий аниқлаш ГФ XI 2 наشري бўйича алюминий хлорид билан комплекс ҳосил қилиш реакциясидан фойдаланган ҳолда спектрофотометрик усул билан амалга оширилди.

12-жадвал

**«Фитофлегмен» чойи флавоноидларини микдорий аниқлаш
натижаларини статистик қайта ишлаш**

№	X_i	f	$X_{\text{ўр}}$	d_i	d_i^2	Метрологик характеристикалар
1.	0,803	4	0,804	0,001	0,000001	P=95%; t (P,f)=2,78; S ² =0,000049; S _{xўр} =0,0031; ΔX=0,0195; ΔX _{ўр} =0,0087; E =2,18; e _{ўр} =0,97
2.	0,804			-0,001	0,000001	
3.	0,805			-0,003	0,000003	
4.	0,807			-0,001	0,000002	
5.	0,805					

12-жадвалдан кўриниб турибдики, «Фитофлегмен» седатив чойида флавоноидларнинг ўртача микдори 0,804% ни ташкил этади. «Фитофлегмен» чойининг сифатини нормаллаштирадиган сон кўрсаткичлар ГФ XI наشريга мувофиқ ўрганилди.

«Фитофлегмен» чойининг элемент таркиби Agilent Technologies-дан ICP-MSAT 7500a қурилмасида индукцион боғланган плазма масс-спектрометрияси билан таҳлил қилинди.

Тадқиқот натижаларига кўра, «Фитофлегмен» чойида 37 элемент мавжуд: Cu, Zn, Na, Mg, Li, Be, B, Co, Ni, Al, P, S, Cl, K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Fe, U, F, Sr, Mo, As, Se, Br, Pb, Bi, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, I, Ba, W. «Фитофлегмен» чойининг макроэлементлари орасида Cl, P, Br, Na, Cr, Ti, Zn и Sr устунлик қилади. Стресс таъсирини енгиллаштирувчи Ca (11,6 микрограмм) нинг таркиби эътиборга лойиқдир. P, I, Mg, Br аниқ седатив таъсирга эга ва асаб тўқималарига фойдали таъсир кўрсатади, ҳиссий ва жисмоний ишдан кейин кучни тиклайди. Оғир металллар Pb ва Cd микдори йўл қўйилган меъёрлардан ошмайди (СанПин 2.3.2.1078-01.). Қадокланган филтр пакетли чойининг микробиологик тозалигини аниқлаш ГФХI ва 3б тоифаси (12.10.2005 й. даги 2-сон ўзгартиришлар билан) талабларига мувофиқ амалга оширилди. Тадқиқотлар стерил боксларда 20°C хона ҳароратида ўтказилди. Олинган натижаларга кўра, фиточой «Фитофлегмен» «микробиологик тозалик» кўрсаткич талабларига жавоб беради.

ХУЛОСА

1. Илк бор маҳаллий флора асосида олинган «Флегмен» йиғмасидан янги седатив препаратлар - «Флегмен» суяқ экстракти, сиропи ва настойкасининг кимёвий таркибини баҳолаш учун замонавий спектрофотометрик ва юқори самарали суяқлик хроматография усуллари ишлаб чиқилиб, ушбу дори воситаларнинг сифат кўрсаткичларининг меъёрлари белгиланди.

2. Ишлаб чиқилган дори воситалари клиник олди тадқиқотлар натижаларига асосан марказий асаб тизими қўзғалиши билан боғлиқ бўлган

турли хил касалликларда (невроз, неврастения, мигрен, уйқусизлик ва бошқалар) фойдаланилиши мумкинлиги исботланган.

3. Ишлаб чиқилган доривор препаратларининг сақлаш муддати белгиланди: суюқ экстракт, сироп ва «Флегмен» настойкаси ва «Фитофлегмен» фильтр пакетли чой табиий шароитда яроқлилик муддати 2 йилга тенглиги исботланди.

4. «Флегмен» седатив суюқ экстракти (ВФМ 42 Ўз-4546-2021) ва «Флегмен» сиропи учун (ВФМ 42 Ўз-4547-2021) Вақтинча фармакопея мақолалари ишлаб чиқилиб, «Дори воситалари, тиббий буюмлар, тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази" ДУК томонидан амалиётда қўллаш учун рухсат этилган.

5. «Флегмен» суюқ экстракти (ЎзР 42-202324942-4547-2021) ва «Флегмен» сиропи (ЎзР 42-202324942-4546-2021) учун тажриба саноат регламенти тасдиқланиб, “SORB-TEH” МЧЖ маҳаллий фармацевтика ишлаб чиқаришининг назорат-таҳлил лабораторияси амалиётида фойдаланиш учун тавсия этилган.

6. Биологик фаол қўшимча «Фитофлегмен» фильтр пакетдаги чой таркиби ва олиниш технологияси ишлаб чиқилиб, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Давлат санитария-эпидемиология назорати Маркази томонидан Техник шартлар (Ts 02026972-004:2022) ва Технологик йўриқнома (ТИ 02026972-004:2022) тасдиқланган.

7. Илк бор «Фитофлегмен» фильтр пакетдаги чойи шаклидаги БФҚнинг сифат меъёрлари белгиланиб, ишлаб чиқариш жараёнида таҳлил қилиш усуллари сифатида таклиф қилинган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.2019. Far.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

СИДАМЕТОВА ЗАЙНАБ ЭНВЕРОВНА

**РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
НА ОСНОВЕ СЕДАТИВНОГО СБОРА «ФЛЕГМЕН»**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.1. DSc /Far23

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале Ziyonet по адресу: www.ziyonet.uz.

Научный консультант: Олимов Нemat Каюмович
доктор фармацевтических наук, профессор

**Официальные
оппоненты:** Тилласва Гулнора Урунбаевна
доктор технических наук, профессор

Бобасв Исомиддин Давронович
доктор химических наук

Матчанов Алимжон Давлатбоевич
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация: Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт имени А.С. Султанова

Защита диссертации состоится «18» июля 2022 года в «10» часов на заседании научного совета DSc.04/30.2019. Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+9987)256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 36). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «13» июля 2022 года.
(Реестр протокола рассылки № 36 от «13» июля 2022 года).



К.С. Ризаев
Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.мед.н.

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 30% населения земного шара с различными церебральными и энцефалопатическими заболеваниями в неврологии и психиатрии на сегодняшний день принимают психотропные препараты. Поэтому актуальна разработка новых перспективных седативных средств с низким токсическим действием на основе лекарственных растений, используемых в медицине, их стандартизация, доказательство их фармакотерапевтической эффективности.

Проводятся научные исследования по созданию седативных средств и биологически активных добавок на основе лекарственного растительного сырья для применения при самых распространенных в мире заболеваниях - депрессии и тревожном состоянии, оценке качества, определению их специфической активности. В связи с этим, особое внимание уделяется разработке сборов на основе седативных лекарственных растений, выделению биологически активных веществ, созданию лекарственных средств, оценке их качества с использованием современных физико-химических методов.

В нашей республике достигнуты определённые результаты по качественному обеспечению населения дешёвыми и эффективными лекарственными средствами, и биологически активными добавками, расширению их ассортимента, разработке новых методов стандартизации. В рамках приоритетов развития Республики Узбекистан в 22-цели, приведённой в стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, были определены актуальные задачи - «Увеличение объёма производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня обеспечения внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами до 80 процентов»¹. В связи с этим, важное значение имеет создание новых успокоительных лекарственных средств и биологически активных добавок, отвечающих требованиям современных нормативных документов, обеспечение их терапевтической активности, определение норм качества в соответствии требованиями, внедрение их в местные производственные предприятия.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-4670 от 10 апреля 2020 «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», №ПП-4901 от 26 ноября 2020 года «О мерах по расширению масштаба научных исследований о выращивании и переработке лекарственных растений, развитии налаживания из семеноводства», №УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О

¹Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана, намеченная на 2022-2026 гг» от 28 января 2022 г.

дальнейших мерах по ускоренного развития фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», №УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации ². Научные исследования, направленные на создание, стандартизацию и фармакологическое изучение седативных средств проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных заведениях мира, в том числе: в University of Texas at Austin, University of Pittsburgh, The University of Buffalo, Wayne State University, Pure Holding Company, Inc (США), Seoul National University; Institute Of Oriental Medicine (Южная Корея), National Institute of Pharmaceutical Education and Research (Индия), Goethe University Frankfurt, Johannes Gutenberg University of Mainz (Германия), University of East Anglia (Великобритания), Vita Green Health Products Company Limited, Hebei Yiling Medicine Research Company Limited, Shaanxi University of Chinese Medicine, (Китайская Народная Республика), National University of Colombia, (Колумбия), Himalaya Global Holdings, LTD (Каймановы острова); Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова, Институте общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Санкт-Петербургской Химико-фармацевтической академии, Тверской государственной медицинской академии, Пятигорской государственной фармацевтической академии (Российская Федерация).

На основе научных исследований, проводимых в мире по изучению лекарственных растений, анализу их фармакологически и биологически активных веществ, разработке методов оценки качества и стандартизации лекарственных средств, разработанных на их основе, был получен ряд научных результатов, в том числе: в листьях растения *Passiflora quadrangularis*, обладающего седативным действием определено количественное содержание флавоноидов (National University of Colombia, Колумбия); в составе *Valeriana officinalis* L. определено количество иридоидов и лигнанов и изучена их цитотоксическая активность (Shaanxi University of Chinese Medicine, Китайская Народная Республика); изучено действие лекарственных растительных препаратов Китая, используемых при нарушениях сна (China Medical University, Китайская Народная Республика); разработаны оптимальные комбинации на основе природного растительного

²Обзор иностранных научных исследований по теме диссертации произведен на основе: www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content, www.scopus.com, www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, www.pubmed.com и других источников.

материала (Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Российская Федерация); разработаны и стандартизованы седативные лекарственные препараты для детской практики (Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Российская Федерация); проведено сравнительное изучение фармакологических свойств и химического состава водных и спирто-водных экстрактов седативного сбора №3 (Тверская государственная медицинская академия, Российская Федерация); проведена стандартизация многокомпонентных фитопрепаратов антистрессового действия (Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Российская Федерация).

В мире проводится исследования по разработке и стандартизации новых лекарственных средств на основе природного сырья, применяемых при лечении заболеваний центральной нервной системы, по ряду приоритетных направлений, в том числе: создание комбинированных препаратов седативного действия, используемых при лечении неврозов; применение точных и чувствительных методов анализа для идентификации биологически активных веществ в составе фитопрепаратов; валидация аналитических методов анализа; применение современных инструментальных методов анализа для идентификации биологически активных веществ в фитопрепаратах; проведение доклинических и клинических исследований.

Степень изученности проблемы. Зарубежными и отечественными учёными проведены исследования по созданию жидких лекарственных форм на основе седативных сборов, разработке методов определения качественных и количественных показателей.

По созданию седативных лекарственных препаратов, их стандартизации, проведению фармакологических исследований заслуживают внимания работы таких учёных, как Yiling Wu, H. Huang, H.Chan Hei Ling, S.K. Mehta, D.O. Kennedy, C.F. Haskell, E. Saxena, D. Zhang, S.M. Echeverry, C.J. Chen, И.А. Самылина, Н.В. Лобанчикова, Т.Д. Киселева, Е.М. Сарычева, С.Л. Морохина, А.И. Марахова, А.А. Сорокина, М.Н. Быстрова, М.А. Демидова, С.Я. Шнеур, Т.И. Лапкина, О.А. Хассельхорст, Е.И. Саканян, Е.Е. Лесиовская, М.Н. Быстрова, М.А. Демидова, Б. Б. Лыгденова А. Ю. Албаков, Т.Г. Вознесенская, Р.Р. Алексеева, О. Е. Правдивцева и др.

В развитии данного направления в нашей республике особое место занимают научные исследования таких ученых, как Т.П. Пулатова, Х.У. Алиев, У.М. Азизов, Х.М. Комилов, Н.К. Олимов, которые проводили широкомасштабные научные исследования по созданию седативных лекарственных средств на основе лекарственных растений и внедрению их в медицинскую практику.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкенского фармацевтического института

«Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений и внедрение их в медицинскую практику», а также прикладного проекта ПЗ-2017091368 «Разработка технологии получения и стандартизация седативного сиропа «Флегмен» на основе композиции местных лекарственных растений».

Целью исследования является разработка и стандартизация лекарственных средств на основе седативного сбора «Флегмен» и биологически активной добавки с последующей рекомендацией их к внедрению в практику здравоохранения.

Задачи исследования:

- провести литературный анализ седативных лекарственных растений и средств, используемых при лечении заболеваний нервной системы;
- разработать методы контроля качества и стандартизации жидких лекарственных форм, полученных на основе сбора;
- изучить химический состав полученных седативных средств;
- определить аминокислотные и элементные составы изучаемых средств;
- изучить фармакологические свойства и определить специфическую фармакологическую активность предлагаемых средств;
- установить химический состав и изучить числовые показатели БАД чая «Фитофлегмен» седативного действия, полученного на основе местного сырья;
- изучить стабильность полученных седативных средств в процессе хранения;
- на основании полученных данных разработать проекты Временных фармакопейных статей на жидкий экстракт и сироп на его основе и представить их на рассмотрение в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз для получения разрешения на применения их в медицинской практике.

Объектом исследования выбраны жидкий экстракт «Флегмен», сироп «Флегмен», настойка «Флегмен» и БАД «Фитофлегмен» полученные на основе лекарственных растений произрастающие на территории республики.

Предметом исследования является изучение химического состава новых седативных жидких лекарственных средств, стандартизация и решение задач по внедрению их в медицинскую практику.

Методы исследований. В исследованиях использованы химические физико-химические, (спектрофотометрия, масс-спектрометрия) современные инструментальные (высокоэффективная жидкостная хроматография) и фармакологические методы анализа и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на основе лекарственных растений, произрастающих в Узбекистане, разработаны седативные препараты с оптимальным составом;

в составе жидкого экстракта, сиропа и настойки, полученных из сбора «Флегмен», были обнаружены такие биологически активные вещества, как флавоноиды, аминокислоты, макро- и микроэлементы;

для количественного определения флавоноидов в лекарственных формах жидкого экстракта и сиропа разработан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии;

для определения количества биологически активных веществ в жидком экстракте, сиропе и настойке из сбора «Флегмен» разработан спектрофотометрический метод;

для количественного определения глицирризиновой кислоты в лекарственных формах жидкого экстракта и сиропа разработан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии;

были установлены стандарты качества к БАД «Фитофлегмен», разработанной на основе местного растительного сырья.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены стандарты качества биологически активной добавки «Фитофлегмен»;

определена специфическая активность и безвредность жидкого экстракта и сиропа «Флегмен», полученных на основе сбора;

утверждены нормативные документы на жидкий экстракт и сироп «Флегмен», а также на биологически активную добавку «Фитофлегмен»;

установлены условия хранения и сроки годности полученных лекарственных средств.

Достоверность результатов исследований. Достоверность результатов, полученных в процессе научных исследований, были подтверждены современными химическими, технологическими, статистическими, фармакологическими методами анализа и клиническими испытаниями. Результаты исследований были апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется возможностью получения седативных лекарственных средств и биологически активных добавок с высоким терапевтическим эффектом, также разработкой методов их контроля с использованием высококачественной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии.

Практическая значимость результатов определяется утверждением нормативных документов на жидкий экстракт «Флегмен», сироп и биологически активную добавку «Фитофлегмен», внедрением в практическую медицину и производственным освоением выпуска их на местных предприятиях. Эти лекарственные средства и БАД служат расширению ассортимента и импорзамещению седативных средств.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по разработке и стандартизации препаратов на основе седативного сбора «Флегмен»:

В ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз была утверждена временная фармакопейная статья для жидкого экстракта «Флегмен» (ВФМ 42 Уз-4546-2021). В результате был расширен ассортимент местных седативных препаратов;

В ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз была утверждена временная фармакопейная статья для сиропа «Флегмен» (ВФМ 42 Уз-4547-2021). В результате был расширен ассортимент жидких лекарственных препаратов седативного действия.

На жидкий экстракт «Флегмен» (DV/M 03811/05/21) и сироп «Флегмен» (DV/M 03812/05/21) были получены регистрационные удостоверения, и они разрешены к использованию в медицинской практике в качестве седативных средств. В результате в ООО «SORB-TEH» запущено производство этих лекарственных средств;

Для биологически активной добавки «Фитофлегмен» утверждены Технические условия (ТУ 02026972-004:2022), а также для её производства Технологическая инструкция (ТИ 02026972-004:2022). В результате чего на фармацевтическом предприятии ООО «SORB-TEH» была получена возможность производственного освоения пакетированного чая биологически активной добавки «Фитофлегмен».

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 18 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По результатам исследований настоящей диссертационной работы опубликовано 37 научных работ. Из них 17 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук (DSc), 14 в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 180 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы, цели и задачи исследования, степень изученности проблемы, объект и предмет исследований, научная новизна, научная и практическая значимость, внедрение полученных результатов, а также опубликованность результатов.

В первой главе диссертации, под названием **«Седативные лекарственные средства»** проведено изучение данных литературы, систематизации и обобщению привлеченного в аналитическом обзоре фактического материала, которые позволили сформировать уточненную

постановку целей и задач исследований. Исходя из выше изложенного, задачей наших исследований заключалось в разработке и стандартизации новых лекарственных средств полученных на основе седативного сбора.

Во второй главе, названной **«Методы исследования, использованные при анализе экстракционных средств»**, приведены использованные в работе основные и вспомогательные вещества, приборы, оборудование, физико-химические методы анализа.

Согласно полученным данным в составе жидкого экстракта и сиропа «Флегмен» методом спектрофотометрии обнаружено количественное содержание флавоноидов. Методом высокоэффективной хроматографии установлено качественное и количественное содержание полифенольного состава разработанных препаратов, а также обнаружено количественное содержание глициризинновой кислоты и рутина в жидких седативных препаратах.

Качественный анализ в исследуемых препаратах проводили при помощи тонкослойной хроматографии и химико аналитических реакций.

Третья глава диссертации **«Стандартизация седативного жидкого экстракта «Флегмен»**» приводятся данные о получении лекарственной формы на основе сбора и обсуждению экспериментальных данных по обнаружению, идентификации и количественному определению основных групп биологически активных веществ жидкого экстракта, его аминокислотного, элементного и полифенольного состава. А также результаты его стабильности при естественном хранении.

В первую очередь, нами была разработана и получена новая лекарственная форма в виде жидкого экстракта, было определено содержание биологически активных веществ его количественного и качественного состава.

Исследование технологических свойств и качественного состава новых седативных лекарственных препаратов.

На основе сбора, который состоит из следующих компонентов: травы зопника Регеля – 30 частей; травы пустырника – 30 частей; корней солодки голой – 20 частей; листьев мяты перечной – 20 частей, были получены следующие лекарственные формы: жидкий экстракт (1:1), сироп на его основе и настойка. Жидкий экстракт получали методом дробной экстракции, используя в качестве экстрагента 70% этиловый спирт. Числовые показатели и его внешний вид определяли в соответствии с требованиями ГФ XI издания. Для оценки качества проводили качественные реакции на основные биоактивные компоненты. Для количественного определения флавоноидов была разработана спектрофотометрическая методика, основанная на реакции комплексообразования с алюминием хлоридом. В ходе разработки методики был обоснован выбор стандарта и условия комплексообразования.

Результаты количественного определения содержания флавоноидов, и его статистическая обработка представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Статистическая обработка результатов количественного определения
флавоноидов жидкого экстракта «Флегмен»**

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,3455	0,3464	4	0,0000007125	0,00084	0,0234	0,64	0,3
2.	0,3459							
3.	0,3467							
4.	0,3469							
5.	0,3472							

Как видно из таблицы 1, содержание флавоноидов в жидком экстракте «Флегмен», колеблется в пределах 0,3455-0,3472%.

Содержания флавоноидов в жидком экстракте колеблется в пределах 0,3455-0,34727%. Исходя из полученных данных, норма содержания в жидком экстракте установлена не менее 0,2%. В таблице 2, обобщены установленные нормы числовых показателей, регламентирующие качество жидкого экстракта «Флегмен».

Таблица 2

Нормы и показатели жидкого экстракта «Флегмен» %

№	Показатели	Методы	Нормы
1	2	3	4
1.	Описание	ГФХІ	Прозрачная темно-коричневая жидкость с зеленоватым оттенком, с характерным запахом и слабо жгучим, леденящим вкусом.
2.	Подлинность: Флавоноиды	Химический	При прибавлении к препарату раствора алюминия хлорида в 96 % спирте и 96% спирта; появляется зеленовато-желтое окрашивание
	Ментол	ТСХ	После опрыскивания раствором ванилина в конц. серной кислоте на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно фиолетово-красного цвета на уровне пятна хроматограммы раствора ментола.
	Сапонины и глициризиновая кислота	ТСХ	После опрыскивания раствором ванилина в конц. серной кислоте обнаруживается пятно желтого цвета
3.	Тяжелые металлы	ГФ ХІ	Не более 0,01%
4.	Спирт	ГФ ХІ	Не менее 50%
5.	Сухой остаток	ГФ ХІ	Не менее 5,3%
6.	Объем заполнения упаковки	Отраслевой стандарт	Допустимые отклонения для фасовки от 50мл до 100мл составляют $\pm 3\%$
7.	Микробиологическая чистота	ГФ ХІ	Соответствуют
8.	Количественное определение	СФ	не менее 0,2 %
9.	Упаковка	В соответствии с ФСП	
10.	Маркировка	В соответствии с ФСП	
11.	Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90Е	
11.	Хранение	Хранить в защ. от света месте, при t не выше 25°C.	
12.	Срок годности	2 года	

Как видно из данных таблицы 2, результаты числовых показателей жидкого экстракта «Флегмен» находятся в пределах требований соответствующего НД.

Изучение компонентного состава жидкого экстракта «Флегмен». Для изучения полифенольного состава использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф АТ 1100 фирмы “Agilent Technologies”, снабженный четырехградиентным насосом, вакуумным дегазатором, термостатом колонок, автосамплером и диодно-матричным детектором. Управление режимами работы прибора и обработка результатов проводились с использованием программного обеспечения 3D Chem Station. Разделение проводили в обращенно-фазовом режиме при температуре 25°C на колонке длиной 15 см, внутренним диаметром 2 мм, заполненной силикагелем, зернением 3 мкм с привитыми октадецисилильными группами ODS C₁₈.

В качестве подвижной фазы использовали смесь - 50 мМ фосфатный буфер (с pH 3) : метанол, градиентно изменяющуюся от соотношения 80:20 до 25:75 в течение 25 минут. Детектирование проводили при $\lambda = 254$ нм с полосой 4 нм, в качестве референтного использовался сигнал при $\lambda = 360$ нм и полосой 50 нм. При этом в онлайн режиме снимались УФ - спектры в диапазоне от 200 нм до 400 нм, которые в дальнейшем использовались для поиска и идентификации определяемых соединений по имеющейся библиотеке УФ – спектров. Результаты ВЭЖ хроматограммы жидкого экстракта «Флегмен» приведены на рисунке 1.

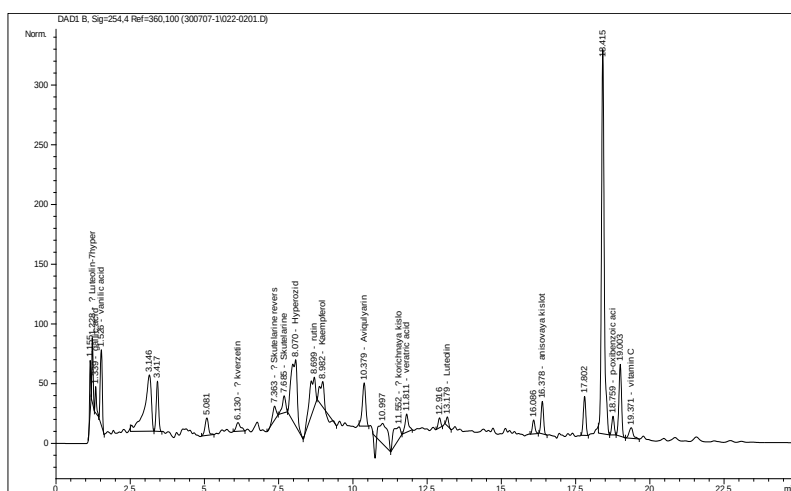


Рис. 1. ВЭЖ хроматограмма жидкого экстракта «Флегмен»

Результаты количественного изучения фенольных соединений в жидком экстракте «Флегмен», показало что содержание лютеолина 7-гиперозида составило - 0,31%, галловой кислоты - 0,49%, виниловой кислоты-0,50%, кверцетина - 0,30%, скutelарина (revers) - 0,29%, скutelарина-0,30%, гиперозида - 0,43%, рутина - 0,28%, кемпферола - 0,27%, авикулярина-0,26%, коричной кислоты - 0,25%, вератровой кислоты - 0,29%, лютеолина-0,13%, анисовой кислоты - 0,24%, пара-оксибензойной кислоты -0,26%, витамина С- 0,11%

При этом выявлено, что в состав жидкого экстракта переходят такие соединения, которые встречаются в сырье зопника Регеля и пустырника туркестанского. Обнаружение этих соединений свидетельствует о полноте экстракции основных действующих веществ в жидком экстракте, что позволяет судить о правильности выбранной технологии экстрагирования.

Большинство веществ, выявленные в жидком экстракте «Флегмен», вещества фенольного характера.

Одним из источников получения биологически активных веществ, в том числе и аминокислот, является растительное сырье. В свою очередь, следует отметить, что биологически активные вещества растительного происхождения отличаются от синтетических соединений тем, что они в растениях находятся в легко усваиваемых организмом комплексах и биологически доступных концентрациях. В этом отношении биологически активные вещества лекарственного растительного сырья, использованного для получения, исследуемого нами в настоящей работе нового лекарственного средства - жидкого экстракта «Флегмен», не является исключением. Свободные аминокислоты в жидком экстракте «Флегмен» анализировали с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ.

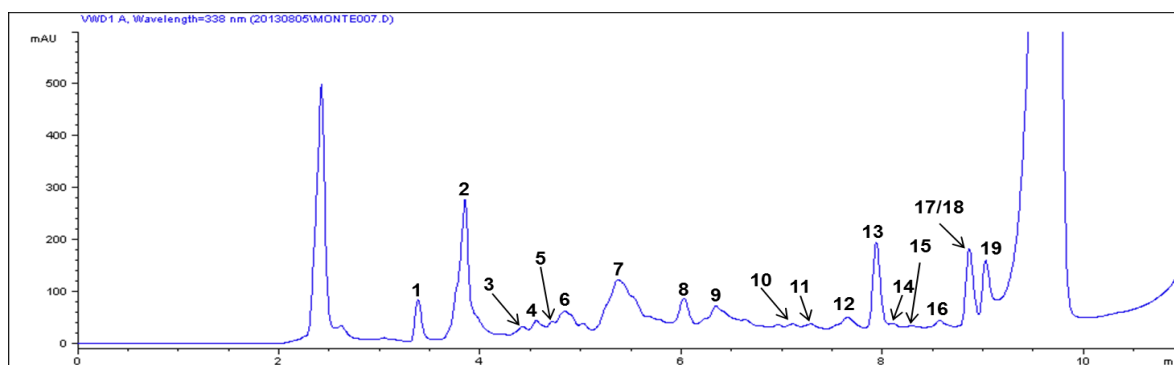


Рис. 2. Хроматограмма свободных аминокислот жидкого экстракта «Флегмен»

- 1 - аспарагиновая кислота, 2 - глутаминовая кислота, 3 – аспарагин, 4 - серин,
5 - глутамин, 6 - гистидин, 7 - треонин, 8 - глицин, 9 - аргинин, 10 - аланин,
11 - триптофан, 12 - метионин, 13 - аммиак, 14 - тирозин, 15 - валин,
16 - фенилаланин, 17 - изолейцин, 18-лейцин, 19 - лизин

Хроматографирование проводили на жидкостном хроматографе фирмы Agilent technologies (США) марки “Agilent 1200 series” с программным обеспечением “Chemstation 09.03.a”, насосом и УФ-детектором. Разделение проводили на колонке размером 0,46x25 см (4,6 x 250 мм), заполненной сорбентом Zorbax XDB-C-18. В качестве подвижной фазы использовали раствор натрия ацетата с концентрацией 2,72 г/л и рН 6,4, содержащий 0,5% тетрагидрофурана (THF) – раствор А и раствор натрия ацетата с концентрацией 2,72 г/л и рН 6,4, содержащий 80% смеси ацетонитрила и метанола (1:1) - раствор В. Детектирование проводили при длине волны 338 нм. Профиль хроматографии контролировали при длине волны 338 нм и 360 нм (для пролина и гистидина). Расход элюента 0,7 мл/мин. Объем вводимой пробы 20 мкл. Температура хроматографирования (термостата колонки) 40 С.

Пригодность хроматографической системы проверяли по эффективности хроматографической колонки, степени разделения пиков и относительному стандартному отклонению. Хроматограмма свободных аминокислот экстракта «Флегмен» представлены в параграфе III.

Идентификацию и количественное определение аминокислот, содержащихся в исследуемом препарате, проводили путем сравнения времен удерживания и площадей пиков стандартных аминокислот на хроматограмме с таковыми аминокислот исследуемого препарата. Анализ полученных хроматограмм аминокислот исследуемого образца и стандартной смеси показал наличие нескольких аминокислот в жидком экстракте «Флегмен».

По данным проведенных исследований жидкий экстракт «Флегмен» содержит 18 аминокислот. Это указывает на высокую биологическую ценность суммы аминокислот изучаемого жидкого экстракта. Среди них было установлено, что жидкий экстракт «Флегмен» содержит 8 незаменимых аминокислот, 10 из которых – заменимые. Среди аминокислот сбора преобладает глютаминовая кислота, которая используется в терапии болезней центральной нервной системы. Из этого следует, что аминокислоты изучаемого жидкого экстракта могут участвовать в проявлении фармакологической активности жидкого экстракта.

Микро- и макроэлементы управляют процессами обмена веществ, поддерживают физическую и химическую целостность клеток и тканей путем сохранения характерных биоэлектрических потенциалов. Именно микроэлементам принадлежит основная роль в активности необходимых для жизни ферментных процессов. Вот почему их недостаток, так же, как и избыток, будет незамедлительно сказываться на здоровье человека. Для более глубокого анализа был изучен элементный состав жидкого экстракта «Флегмен».

Результаты анализа показали, что, жидкий экстракт «Флегмен» содержит 39 элементов. Такие как Li, Be, B, Na, Mg, Al, P, S, Cl, K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Br, Sr, Mo, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, I, Ba, W, Os, Hg, Tl, Pb, U и B. Которые в комплексе с главными активными веществами оказывают благоприятное воздействие на организм.

Из указанных элементов жизненно важными являются кальций, магний, калий, натрий и хлор, входящие в состав клетки в виде ионов. Перечисленные элементы входят в группу макроэлементов. Из макроэлементов в жидком экстракте в наибольших количествах содержатся: хлор, фосфор, бром, натрий, хром, титан, цинк.

Содержание тяжелых металлов Pb и Cd, в жидком экстракте «Флегмен» не превышает допустимых пределов (СанПин 2.3.2.1078-01.).

С целью изучения перспектив реализации жидкого экстракта «Флегмен» нами проведен анализ по изучению отношения потребителей к седативным препаратам.

В связи с этим изучен ассортимент СЛС, зарегистрированных в Республике Узбекистан с использованием контент-анализа данных о

регистрации данной фармакотерапевтической группы (Код АТХ – N05C). Анализ ассортимента СЛС отечественного производства, внесенных в Государственный реестр Республики Узбекистан 2020 года показал, что отечественными производителями зарегистрировано 46 лекарственных средств, из них: 31 лекарственных средств в виде жидких лекарственных форм (настойки, капли, растворы и сиропы), 9 лекарственных средств в виде твердых лекарственных форм (капсулы, сухой экстракт и таблетки) и 6 препаратов, представленных лекарственным растительным сырьём.

Можно сказать, что настоящая группа препаратов обладает в целом относительно не дорогой продукцией местного производства устаревшей номенклатуры. Большое количество ЛС предложено в виде настоек- 27 наименований, а также расфасованного лекарственного сырья -7 наименований. Минимальное количество отводят сиропам - 2 наименования. Это требует о необходимости разнообразить ассортимент за счет современных готовых лекарственных средств.

Анализ отечественного фармацевтического рынка показал, что твердые лекарственные формы преобладают над жидкими формами, сиропы занимают последнее место. В связи с этим нами получен сироп седативного действия на основе жидкого экстракта.

В четвертой главе диссертации **«Стандартизация сиропа «Флегмен»»**. Числовые показатели сиропа и его внешний вид определяли в соответствии с требованиями ГФ XI издания.

Для оценки качества сиропа проводили качественные реакции на основные биоактивные компоненты, с помощью известных нами методик хроматографии на бумаге и тонком слое сорбента нам показало наличие флавоноидов.

Разработка специфических методик определения биологически активных веществ является необходимым условием изучения лекарственных растений.

Среди всего многообразия методов анализа лекарственных препаратов выделяется и приобретает все большее значение УФ-спектрофотометрический метод, это объясняется тем, что его использование ведет к значительному сокращению времени и веществ, затрачиваемых на анализ, кроме того, характеризуются большей точностью и надежностью. УФ-спектрофотометрический метод, имеет большие потенциальные возможности при стандартизации флавоноидов в лекарственном сырье и препаратах.

Количественное содержание флавоноидов в сиропе «Флегмен» проводили используя УФ-спектрофотометрический метод, в пересчете на ГСО рутин. Рекомендованный метод основан на реакции суммы флавоноидов с раствором 5%- AlCl_3 с последующим определением при длине волны 408 нм. Результаты количественного определения содержания флавоноидов, и его статистическая обработка представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Статистическая обработка результатов количественного определения
флавоноидов сиропа «Флегмен»**

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,0545	0,0545	4	0,000000015	0,000122	0,00034	0,62	0,27
2.	0,0545							
3.	0,0546							
4.	0,0546							
5.	0,0547							

Содержания флавоноидов в сиропе колеблется в пределах 0,0545-0,0547%. Исходя из полученных данных, норма содержания в сиропе установлена не менее 0,03%.

В результате проведенного анализов установлены нормы числовых показателей, регламентирующие качество сиропа «Флегмен» (табл.4).

Таблица 4

Нормы и показатели сиропа «Флегмен» %

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуально, ГФ РУз	Густой раствор светло-коричневого цвета, с характерным запахом и сладким слегка леденящим вкусом
Подлинность: - Спирт - Сахар - Флавоноиды - Ментол - Сапонины	Химические реакции	а) При прибавлении к отгону раствора натра едкого и раствора йода ощущается запах йодоформа. б) При прибавлении раствора кобальта нитрата и раствора натра едкого появляется фиолетовое окрашивание в) При прибавлении к препарату раствора алюминия хлорида в 96 % спирте и 96% спирта; появляется зеленовато-желтое окрашивание. г) После опрыскивания раствором ванилина в конц. серной кислоте на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно фиолетово-красного цвета на уровне пятна хроматограммы раствора ментола. д) После опрыскивания раствором ванилина в конц. серной кислоте (пятно желтого цвета)
рН	ГФ РУз,	От 4,5 до 6,0
Объем заполнения упаковки	ГФ РУз,	Допустимые отклонения для упаковки по 50 мл составляют $\pm 3\%$
Содержание сухих веществ	ГФ РУз,	Не менее 50%
Спирт	ГФ РУз	Не менее 5%
Плотность	ГФ РУз	От 1,100 г/см ³ до 1,300 г/см ³
Тяжелые металлы	ГФ РУз	Не более 0,001%
Микробиологическая чистота	ГФ РУз	Соответствует

Количественное определение	СФ Флавоноиды	Не менее 0,03%
Упаковка	В соответствии с ВФС	
Маркировка	В соответствии с ВФС	
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90	
Хранение	Хранить в защ. от света месте при t не выше 25 °С. Возможно образование осадка при хранении	
Срок годности	2 года	

Одним из главных требований, предъявляемых к лекарственным препаратам, приготовленных на основе лекарственного растительного сырья, является их условия хранения и установление сроков годности.

Идентификацию фенольных соединений, содержащихся в сиропе «Флегмен», проводили путем сопоставления времен удерживания компонентов смеси и растворов сравнения. Анализируя полученные результаты, можно отметить, что в сиропе содержатся биологически активные вещества, относящихся к фенольным соединениям.

Для определения полифенольного состава сиропа «Флегмен», был использован метод ВЭЖХ, вследствие чего было определено количественное содержание лютеолина 7-гиперозида составило - 0,031%, галловой кислоты - 0,049%, виниловой кислоты-0,020%, кверцетина - 0,030%, скутеларина (revers) - 0,020%, скутеларина-0,030%, кемпферола - 0,028%, гиперозида - 0,041%, рутина - 0,029%, коричной кислоты - 0,020%, вератровой кислоты - 0,019%, авикулярина-0,032%, витамина С-0,034%, лютеолина-0,036%, анисовой кислоты - 0,036%, пара-оксибензойной кислоты -0,020%.

Хроматографирование аминокислот сиропа «Флегмен» и стандартной смеси аминокислот с известной концентрацией проводили последовательно в аналогичных условиях. Результаты хроматографического анализа аминокислот жидкого экстракта «Флегмен» представлены на рис. 3. Анализ полученных хроматограмм аминокислот исследуемого образца и стандартной смеси показал наличие нескольких аминокислот в сиропе «Флегмен». По данным проведенных исследований сироп «Флегмен» содержит 18 аминокислот. Среди них было установлено, что жидкий экстракт «Флегмен» содержит 8 незаменимых аминокислот, а именно треонин, метеонин, тирозин, валин, фенилаланин, изолейцин, лейцин, лизин HCl, 10 из которых – заменимые.

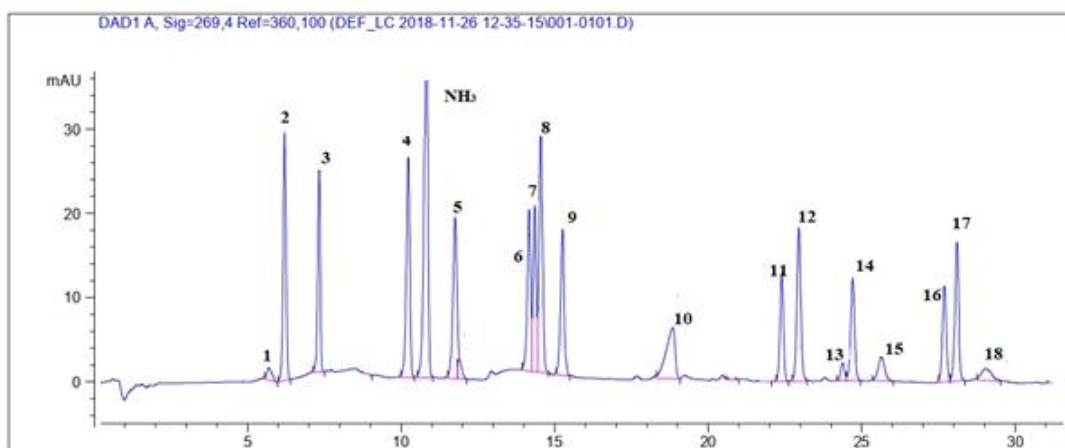


Рис. 3. Хроматограмма свободных аминокислот сиропа «Флегмен»

1 - аспарагиновая кислота, 2 – глутаминовая кислота, 3 –аланин, 4 – глутамин, 5 – треонин, 6 –валин, 7 –тирозин, 8 –глицин, 9 –аргинин, 10 – аспарагин, 11 –метионин, 12 – триптофан, 13 – гистидин, 14-лизин, 15 – фенилаланин, 16 – изолейцин, 17-лейцин, 18 – серин

Аминокислоты в составе сиропа по количественному содержанию располагаются в следующем порядке: Glu>Lis>Arg>Gly>Met>Ala>Thr>Phe>Asp>Trp>Val>Gln>Tyr>Ile>Leu >Ser >Asn >His. По результатам анализа можно сделать вывод, что содержание в больших количествах глутаминовой кислоты, глицина, триптофана в составе сиропа обуславливают его седативную фармакологическую активность

Определение элементного состава проводили с использованием высокочувствительного многоэлементного метода анализа - масс-спектрального с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS).

В результате анализа в сиропе установлено наличие 57 минеральных элементов. Согласно полученным результатам в концентрациях от 100 до 1000мг/кг содержалось 2 элемента (Br и K), в пределах от 10 до 100мг/кг 2 элементов (Na и Mg) , в пределах от 1 до 10мг/кг 2 элементов (P и Fe), и ниже 1 мг/кг 51 элемента (Fe, Zn, B, Cr, Al, I, Sr, Mn, Cu, Ca, Sc, Ba, Mo, Ni, Li, V, Se, Sb, Zr, Sn, Nb, As, Co, Ga, Ag, Cd, Ta, Cs, Te, W, Tl, Bi, Re, Nd, Ce, Pb, Hf, Y, Gd, In, Sm, La, Er, Eu, Dy, Pr, Lu, Ho, Tm, Au, Hg, Pt).

Обнаруженные элементы по степени убывания их содержания можно представить в виде следующего ряда: Br> K> Na > Mg >P >Fe >Zn >B >Cr > Al> I> Sr > Mn= Cu> Ca >Sc >Ba>Mo> >Ni >Li >V >Se >Sb >Zr >Sn > Nb > As > Co > Ga >Ag>Cd= Ta> Cs> Te > W > Tl > Bi, >Re >Nd= Ce > Pb > Hf > Y > Gd=In >Sm> La > Er >Eu > Dy > Pr >Lu > Ho >Tm > Au > Hg=P.

Содержание тяжелых металлов Pb и Cd, в жидком экстракте «Флегмен» не превышает допустимых пределов (СанПин 2.3.2.1078-01.).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что элементный состав сиропа, весьма разнообразен и соответственно может оказывать комплексное действие.

С целью изучения сроков годности разработанных препаратов седативного сбора «Флегмен» мы провели исследования стабильности при

хранении. Установлен, срок годности жидкого экстракта и сиропа «Флегмен» - 2 года.

В пятой главе, названной «Содержание глицирризиновой кислоты и рутина в жидких седативных препаратах» диссертационной работы приведены исследования количественного определения глицирризиновой кислоты и рутина в составе жидкого экстракта и сиропа «Флегмен». В связи с этим, для количественного содержания глицирризиновой кислоты и рутина в составе жидкого экстракта и сиропа «Флегмен» был использован высоко - эффективный хроматограф - Agilent 1200 Infinity с автодозатором (USA). Хроматограмма стандартного образца глицирризиновой кислоты и жидкого экстракта «Флегмен» представлены на рисунке 4 и 5.

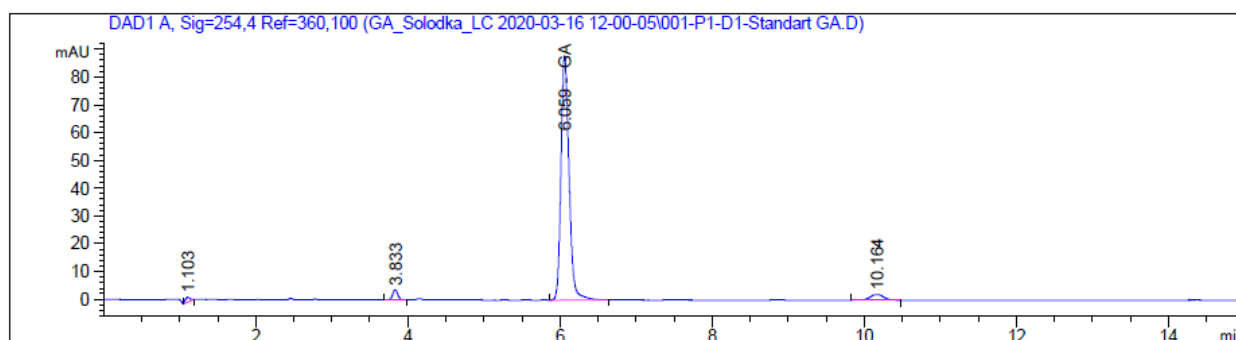


Рис. 5. Хроматограмма стандартного образца глицирризиновой кислоты

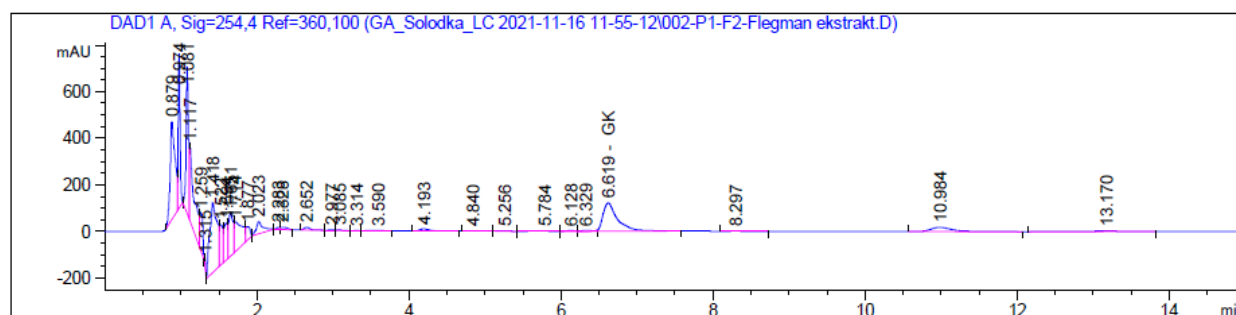


Рис. 6. Хроматограмма жидкого экстракта «Флегмен»

Полученные данные по статистической обработке жидкого экстракта «Флегмен», приведены в таблице 5.

Таблица 5

Статистическая обработка результатов количественного содержания глицирризиновой кислоты в жидком экстракте «Флегмен»

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,232	0,233	4	0,000009	0,003	0,00834	3,5	1,5
2.	0,236							
3.	0,234							
4.	0,229							
5.	0,236							

Статистическая обработка показало, что методом ВЭЖХ в составе жидкого экстракта «Флегмен» определено количественное содержание глицирризиновой кислоты со стандартным отклонением 0,003% и доверительной вероятностью 0,01%. При этом относительная ошибка составляет 1,5% при измерениях истинного значения μ $0,239 \geq \mu \geq 0,228\%$. Среднее содержание ГК в составе жидкого экстракта «Флегмен» составило 0,233%.

Количественное содержания глицирризиновой кислоты в составе сиропа «Флегмен» и данные по статистической обработке приведены на рисунке 7 и в таблице 6.

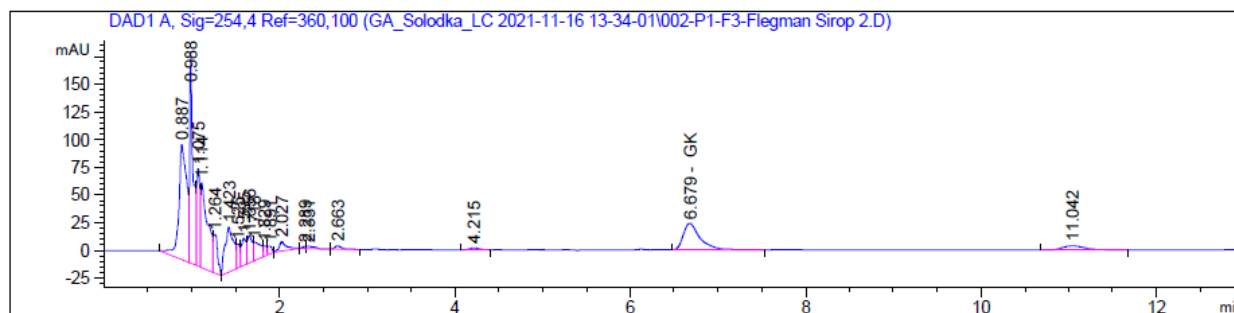


Рис. 7. Хроматограмма сиропа «Флегмен»

Таблица 6

Статистическая обработка результатов количественного содержания глицирризиновой кислоты в сиропе «Флегмен»

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,021	0,021	4	0,0000000075	0,000086	0,000106	1,1	0,5
2.	0,021							
3.	0,022							
4.	0,022							
5.	0,022							

Количественное определение глицирризиновой кислоты в составе сиропа «Флегман» и их статистическая обработка показало, количественно содержание ГК с доверительной вероятностью 0,01%. При этом относительная ошибка составило 0,5% при измерениях истинного значения μ $0,023 \geq \mu \geq 0,021\%$. Среднее содержание ГК в составе сиропа составило 0,022%.

Далее было проведено количественное определение содержания рутина в составе жидкого экстракта и сиропа «Флегмен» методом ВЭЖХ. Количественное содержание рутина было определено относительно площади пика стандартного образца рутина. Полученные данные приведены в таблице 7. Хроматограмма стандартного образца рутина и жидкого экстракта «Флегмен» представлены на рис. 8. и 9.

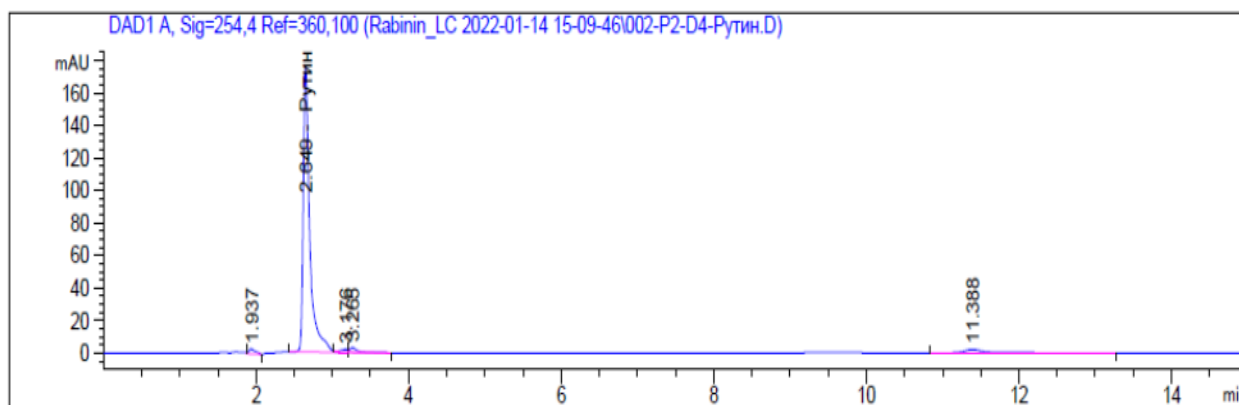


Рис. 8. Хроматограмма стандартного образца рутина

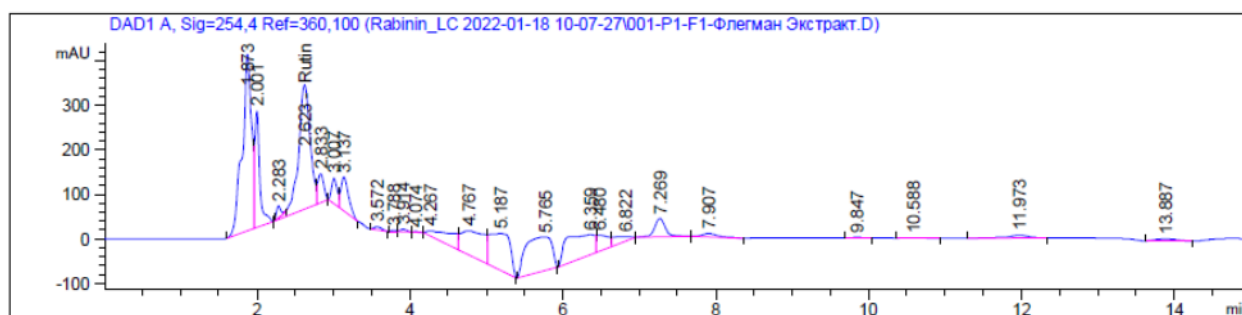


Рис. 9. Хроматограмма жидкого экстракта «Флегмен»

Статистическая обработка полученных результатов жидкого экстракта «Флегмен» представлена в таблице 7. Полученные данные жидкого экстракта были усреднены и статистически обработаны.

Таблица 7

Статистическая обработка результатов количественного содержания рутина в жидком экстракте «Флегмен»

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,211	0,211	4	0,0000025	0,00158	0,00439	2,08	0,9
2.	0,213							
3.	0,209							
4.	0,210							
5.	0,212							

Статистическая обработка показало, что методом ВЭЖХ в составе жидкого экстракта «Флегмен» определено количественное содержание рутина со стандартным отклонением 0,002% и доверительной вероятностью 0,01%. При этом относительная ошибка составляет 0,9% при измерениях истинного значения μ $0,214 \geq \mu \geq 0,208\%$. Среднее содержание рутина в составе жидкого экстракта «Флегмен» составило 0,211%.

Далее было определено количественное содержание рутина в составе сиропа «Флегмен». Хроматограмма сиропа «Флегмен» представлена на рис. 10.

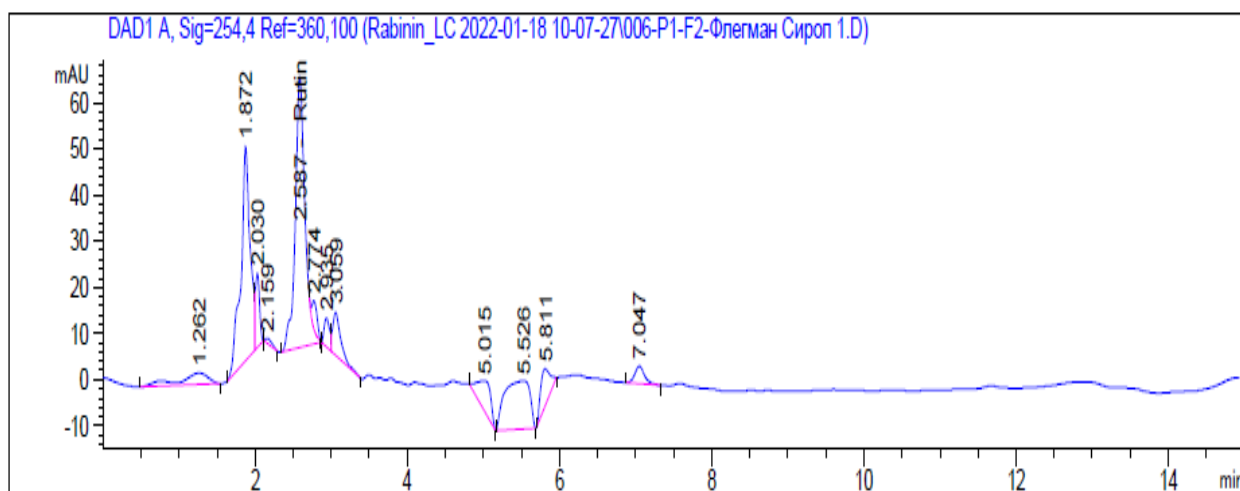


Рис. 10. Хроматограмма сиропа «Флегмен»

Статистическая обработка полученных результатов сиропа «Флегмен» представлены в таблице 8. Полученные данные сиропа «Флегмен» были усреднены и статистически обработаны.

Таблица 8

Статистическая обработка количественного содержания рутина в сиропе «Флегмен»

№	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$\Delta \bar{X}$	$\varepsilon_1 \%$	$\varepsilon \%$
1.	0,031	0,031	4	0,0000005	0,00070	0,00196	6,32	2,8
2.	0,031							
3.	0,032							
4.	0,031							
5.	0,032							

Полученные результаты определения рутина в составе сиропа «Флегмен» и их статистическая обработка показало, количественное содержание рутина с доверительной вероятностью 0,01%. При этом относительная ошибка составила 2,8% при измерениях истинного значения μ $0,032 \geq \mu \geq 0,030\%$. Среднее содержание рутина в составе сиропа «Флегмен» составило 0,031%.

В шестой главе, названной «Стандартизация седативной настойки «Флегмен» впервые изучены числовые показатели и разработана методика количественного определения флавоноидов в настойке, полученной из 4-компонентного седативного сбора, содержащего наиболее полный комплекс БАВ и обладающего седативной активностью.

Седативное действие обусловлено комплексом биологически активных веществ, а именно флавоноидами, сапонинами. Седативную настойку «Флегмен» получали с использованием метода перколяции. В качестве экстрагента был применён 70% этиловый спирт.

Внешний вид и числовые показатели препарата определяли в соответствии с требованиями ГФ XI. Полученная настойка, из седативного

сбора «Флегмен» представляет собой прозрачную, коричневую жидкость с зеленоватым оттенком, с характерным запахом, слегка жгучим, леденящим вкусом. Числовые показатели полученной настойки приведены в таблице 9.

Таблица 9

Числовые показатели настойки «Флегмен»

№	Наименование показателей	Норма по нормативно-техническому документу
1.	Описание	Прозрачная темно-коричневая жидкость с зеленоватым оттенком, с характерным запахом и слабо жгучим, леденящим вкусом
2.	Подлинность	Химический, ТСХ
3.	Тяжелые металлы	Не более 0,001%
4.	Спирт	Не менее 60%
5.	Плотность	От 1,1 до 1,3 г/см
6.	Сухой остаток	Не менее 4,0%
7.	Количественное определение	Не менее 0,10 %
8.	Срок годности	2 года

Качество седативной настойки определяли по содержанию главных биологически активных веществ – флавоноидов. Была разработана методика количественного содержания флавоноидов в седативной настойке «Флегмен», в основу метода количественного определения положен метод спектрофотометрии с применением реакции комплексообразования, в пересчете на ГСО рутин. Рекомендованный метод основан на реакции суммы флавоноидов с раствором 5%- AlCl_3 с последующим определением при длине волны $\lambda = \pm 2$ нм. На рисунке 11 и 12 приведены УФ спектр раствора настойки «Флегмен» и стандартного образца рутина.

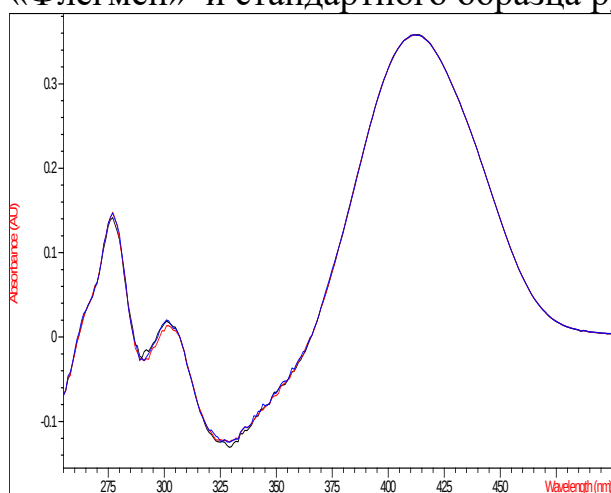


Рис. 11. УФ спектр раствора настойки «Флегмен»

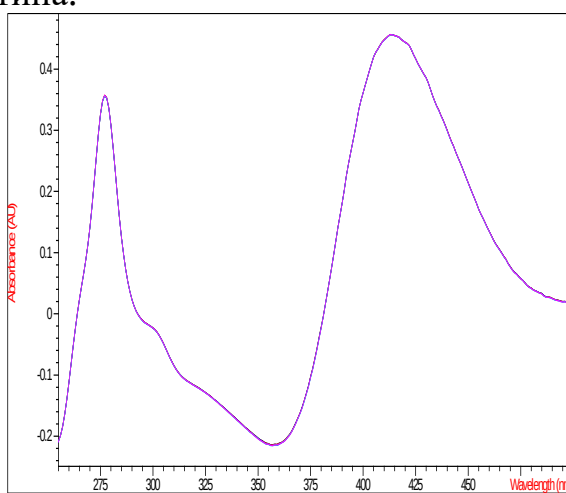


Рис. 12. УФ спектр раствора стандартного образца рутина

Результаты количественного определения содержания флавоноидов, и его статистическая обработка представлены в таблице 10.

**Статистическая обработка результатов количественного определения
флавоноидов седативной настойки «Флегмен»**

№	X _i , %	$\bar{X}$, %	f	S ²	S	$\Delta \bar{X}$	ε_1 %	ε %
1.	0,1695	0,1693	4	0,000000055	0,000234	0,00029	0,38	0,17
2.	0,1690							
3.	0,1695							
4.	0,1695							
5.	0,1694							

Как видно из таблицы, содержание флавоноидов в жидком экстракте «Флегмен», колеблется в пределах 0,1690-0,1695%. Исходя из полученных данных, норма содержания флавоноидов в сборе установлена не менее 0,10%.

Хроматографирование аминокислот седативной настойки «Флегмен» и стандартной смеси аминокислот с известной концентрацией проводили последовательно в аналогичных условиях. Результаты хроматографического анализа аминокислот седативной настойки «Флегмен» представлены на рис.13.

Идентификацию и количественное определение аминокислот, содержащихся в исследуемом хроматограмме стандартных аминокислот с таковыми на хроматограмме препарата, проводили путем сравнения времен удерживания и площадей пиков аминокислот исследуемого препарата. Анализ полученных хроматограмм аминокислот исследуемого образца и стандартной смеси показал наличие нескольких аминокислот в седативной настойке «Флегмен».

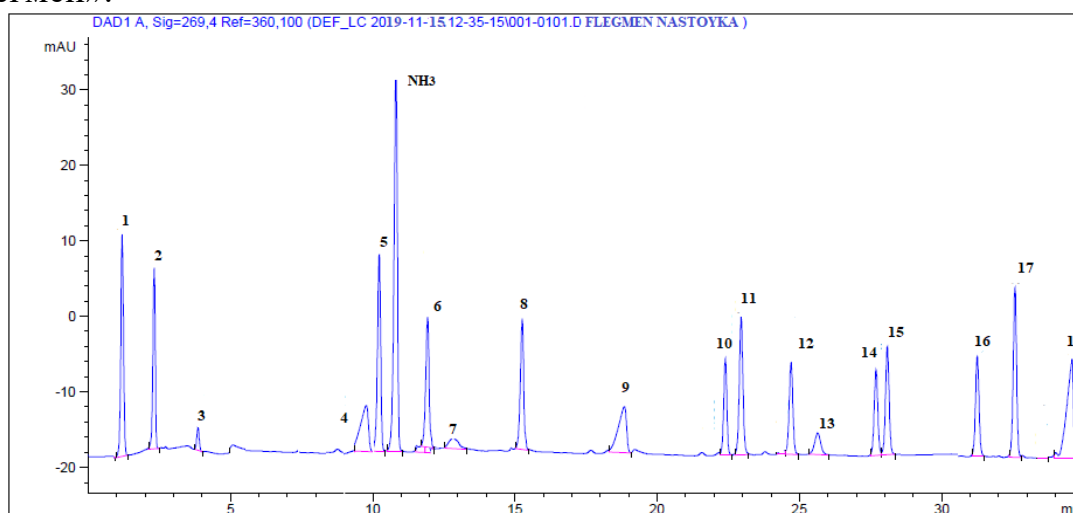


Рис. 13. Хроматограмма свободных аминокислот настойки «Флегмен»

1 – глутаминовая кислота, 2 – аспарагиновая кислота, 3 – гистидин, 4 – фенилаланин, 5 – глицин, 6 – серин, 7 – глутамин, 8 – треонин, 9 – аргинин, 10 – аланин, 11 – триптофан, 12 – метионин, 13 – аспарагин, 14 – тирозин, 15 – валин, 16 – изолейцин, 17 – лейцин, 18 – лизин.

По данным проведенных исследований седативная настойка «Флегмен» содержит 18 аминокислот, это указывает на высокую биологическую ценность суммы аминокислот изучаемого лекарственного средства. Среди аминокислот сбора преобладает глютаминовая кислота, глицин, триптофан, которые используются в терапии болезней ЦНС.

Целью нашего дальнейшего исследования было изучить элементный состав седативной настойки «Флегмен». Результаты исследования, показали, что жидкий экстракт, «Флегмен» содержит 39 элементов. Из указанных элементов жизненно важными являются кальций, магний, калий, натрий и хлор, входящие в состав клетки в виде ионов. Перечисленные элементы входят в группу макроэлементов. Из макроэлементов в седативной настойке в наибольших количествах содержатся: натрий, кальций, магний, хлор, фосфор, бром, хром, титан, цинк

Содержание и идентификацию фенольных соединений, в настойке «Флегмен», проводили путем сопоставления времен удерживания компонентов смеси и растворов сравнения.

Результаты количественного изучения фенольных соединений в жидком экстракте «Флегмен», показало содержание виниловой кислоты-0,25%, кверцетина - 0,16%, галловой кислоты - 0,24%, лютеолина 7-гиперозида составило - 0,16%, скутеларина (revers) - 0,15%, скутеларина-0,15%, рутина - 0,14%, авикулярина-0,13%, коричной кислоты - 0,12%, вератровой кислоты - 0,15%, лютеолина-0,06%, кемпферола - 0,15%, анисовой кислоты - 0,12%, гиперозида - 0,23%, витамина С-0,05%, пара-оксибензойной кислоты -0,15%,

Результаты количественного изучения фенольных соединений в седативной настойке «Флегмен», показало наличие полифенольных соединений, которые встречаются в сырье зопника Регеля и пустырника туркестанского. Обнаружения этих соединений свидетельствует о полноте экстракции основных действующих веществ в настойки, что позволяет судить о правильности выбранной технологии экстрагирования.

Разработанные показатели качества седативной настойки «Флегмен», отвечают всем требованиям ГФ XI. Одним из главных требований, предъявляемых к лекарственным препаратам, приготовленных на основе лекарственного растительного сырья, является их условия хранения и установление сроков годности. При хранении настойки в естественных условиях установлен срок годности -2 года.

В VII главе диссертации под названием **«Изучение химического состава и определение качественных показателей фильтр-пакетированного чая «Фитофлегмен»»** приведены результаты определения числовых показателей препарата качественного и количественного анализа БАВ, разработки технических условий стандарта организации.

Для фильтр пакетированного чая «Фитофлегмен», определялись такие показатели как внешний вид, цвет вкус запах, форма выпуска препарата, влажность сухой остаток, посторонние примеси, средняя масса порошка в пакетиках, состав порошка. Результаты представлены в таблице 14.

Числовые показатели фильтр - пакетированного чая «Фитофлегмен»

№	Определенные числовые показатели	Полученные результаты
1.	Внешний вид	Сыпучий порошок
2.	Цвет	Светло - зеленый цвет
3.	Вкус и запах	Специфический ледянящий вкус и запах
4.	Форма выпуска	В пакетиках по 1 г
5.	Влажность	8,1%
6.	Количество экстрактивных веществ	17%
7.	Количество металломагнитных примесей	0,0002 г
8.	Посторонние примеси: Минеральные вещества Органические примеси	0,1% 0,05%
9.	Количество порошка в пакетиках	1 г $\pm$ 10%
10.	Состав порошка в пакетиках:	
	Зопник Регеля	0,2 г
	Пустырник туркестанский	0,6 г
	Мята перечная	0,2 г

Полученные числовые показатели фильтр - пакетированного чая «Фитофлегмен» соответствуют требованиям НД предъявляемым к данному продукту.

Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом, с использованием реакции комплексообразования с алюминия хлоридом, в пересчете на кверцетин, по ГФ XI издания вып.2.

Статистическая обработка результатов количественного определения флавоноидов чая «Фитофлегмен»

№	X_i	f	X_{cp}	d_i	d_i^2	Метрологические характеристики
1.	0,803	4	0,804	0,001	0,000001	$P=95\%$; $t(P,f)=2,78$; $S^2=0,000049$; $S_{xcp}=0,0031$; $\Delta X=0,0195$; $\Delta X_{cp}=0,0087$; $\varepsilon_1\% = 2,18$; $\varepsilon\% = 0,97$
2.	0,804			-0,001	0,000001	
3.	0,805			-0,003	0,000003	
4.	0,807			-0,001	0,000002	
5.	0,805					

Как видно из таблицы 15, среднее содержание флавоноидов в седативном чае «Фитофлегмен» составило 0,804%. Числовые показатели, нормирующие качество чая «Фитофлегмен», изучали по ГФ XI издания

Элементный состав чая «Фитофлегмен» анализировали методом масс-спектрометрии индукционно связанной плазмы на приборе ICP-MSAT 7500A фирмы «Agilent Technologies». Как показали результаты исследования, чай «Фитофлегмен» содержит 37 элементов: Cu, Zn, Na, Mg, Li, Be, B, Co, Ni, Al, P, S, Cl, K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Fe, U, F, Sr, Mo, As, Se, Br, Pb, Bi, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, I, Ba, W. Среди макроэлементов чая «Фитофлегмен» преобладают Cl, P, Br, Na, Cr, Ti, Zn и Sr. Заслуживает внимания содержание Ca (11,6 мкг), который снимает последствия перенесённых стрессов. P, I, Mg, Br оказывают

выраженный седативный эффект и благотворно влияют на нервную ткань, восстанавливая работоспособность после эмоциональных и физических нагрузок. Содержание тяжелых металлов Pb и Cd в сборе не превышает допустимых пределов (СанПин 2.3.2.1078-01.).

Определение микробиологической чистоты фильтр пакетированного чая проводилось в соответствии с требованиями ГФХІ и категорией 3Б, с внесенными изменениями №2 от 12.10.2005 года, исследования проводились в стерильных боксах в условиях при комнатной температуре 20°C. Согласно полученным результатам фиточай «Фитофлегмен» соответствует требованиям по показателю «Микробиологическая чистота».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые на основе сбора «Флегмен», полученного из сырья местной флоры, разработаны новые седативные препараты – жидкий экстракт «Флегмен», сироп и настойка и для оценки их химического состава разработаны современные спектрофотометрические и высокоэффективные жидкостные хроматографические методы анализа, и установлены нормы качества этих препаратов.

2. По результатам доклинических исследований показана возможность применения разработанных препаратов при различных заболеваниях связанных с возбуждением центральной нервной системы (неврозы, неврастения, мигрень, бессонница и др.).

3. Определены сроки годности разработанных лекарственных препаратов: жидкий экстракт, сироп и настойка «Флегмен» и пакетированный чай БАД «Фитофлегмен» при хранении в естественных условиях показали срок годности 2 года.

4. Разработаны временные фармакопейные статьи на седативный жидкий экстракт «Флегмен», (ВФС 42 Уз-4546-2021) и сироп Флегмен (ВФС 42 Уз-4547-2021), и ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» разрешены к применению в медицинской практике.

5. На жидкий экстракт «Флегмен» (РУз. 42-202324942-4547-2021) и сироп «Флегмен» (РУз. 42-202324942-4546-2021) утверждены опытно-промышленные регламенты и рекомендованы к применению в практике контрольно - аналитической лаборатории местного фармацевтического производства ООО «SORB-ТЕН».

6. Разработан состав и технология БАД фильтр пакетированного чая «Фитофлегмен» и Центром государственного санитарно-эпидемиологического надзора при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан утверждены Технические условия (ТУ 02026972-004:2022) и Технологическая инструкция (ТИ 02026972-004:2022).

7. Впервые установлены нормы качества БАД пакетированного чая «Фитофлегмен» и предложены в качестве метода анализа в производственном процессе.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCE DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 AT THE
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

SIDAMETOVA ZAYNAB ENVEROVNA

**«DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF MEDICINAL
PRODUCTS BASED ON THE SEDATIVE HERBAL TEA «FLEGMEN»»**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

**ABSTRACT OF DISSERTATION DOCTOR
OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent – 2022

The subject of doctor of pharmaceutical sciences (DSc) dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2019.1.DSc/Far23.

Doctor of Science (DSc) dissertation has been carried out at the Tashkent pharmaceutical institute. Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of Scientific council (www.pharmi.uz) and on Information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz)

Scientific consultants:

Olimov Nemat Kayumovich

Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents:

Tillaeva Gulnora Urumbaevna

Doctor of technical sciences, professor

Bobaev Isomiddin Davronovich

Doctor of chemical sciences

Matchanov Alimjon Davlatboevich

Doctor of chemical sciences, professor

Leading organization:

«Uzbek Chemical - Pharmaceutical Scientific Research Institute named after A.S. Sultanova»

Defense will take place on «28» 04 2022 at 10⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. phone.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 36). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of dissertation sent out on «13» 04 2022.
(mailing report № 36 on «13» 04 2022).



K.S. Rizaev

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

E.S. Karieva

Scientific secretary of the scientific
council on award of scientific degree,
D.Ph.Sc., professor

F.F. Urmanova

Chairman of the scientific seminar under
Scientific council on award of scientific
degrees, D.Ph.Sc., professor

INTRODUCTION (Dissertation abstract of the doctor of Sciences (DSc))

The aim of the study is to develop and standardize medicines based on the «Flegmen» sedative collection and biologically active additives, followed by their recommendation for implementation in healthcare practice.

The objects of the study were chosen the liquid extract «Flegmen», the syrup «Flegmen», the tincture «Flegmen» and the dietary supplement «Phytoflegmen», obtained on the basis of medicinal plants, growing on the territory of the republic.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time on the basis of medicinal plants growing in Uzbekistan, sedative preparations with an optimal composition have been developed;

in the composition of the liquid extract, syrup and tincture obtained from the «Flegmen» collection, such biologically active substances as flavonoids, amino acids, macro- and microelements were found;

for the quantitative determination of flavonoids in liquid extract and syrup dosage forms, a high-performance liquid chromatography method has been developed;

a spectrophotometric method has been developed to determine the amount of biologically active substances in a liquid extract, syrup and tincture from the «Flegmen» collection;

for the quantitative determination of glycyrrhizic acid in dosage forms of liquid extract and syrup, a method of high performance liquid chromatography has been developed;

quality standards were ascertained for dietary supplement «Phytoflegmen», developed on the basis of local plant materials.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the development and standardization of drugs based on the sedative collection «Flegmen»:

The State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved a temporary pharmacopoeial article for the liquid extract «Flegmen» (TPA 42 Uz-4546-2021). As a result, the range of local sedatives has been expanded;

The State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved a temporary pharmacopoeial article for «Flegmen» syrup (TPA 42 Uz-4547-2021). As a result, the range of liquid sedative drugs has been expanded.

«Flegmen» liquid extract (DV/M 03811/05/21) and «Flegmen» syrup (DV/M 03812/05/21) received registration certificates and are approved for use in medical practice as sedatives. As a result, «SORB-TEH» LLC launched the production of these medicines;

Specifications (TC 02026972-004:2022) have been approved for the biologically active additive «Phytoflegmen», as well as the Technological

Instruction (TI 02026972-004:2022) for its production. As a result, at the pharmaceutical enterprise LLC «SORB-TEH» the opportunity for the production development of packaged tea for the biologically active additive «Phytoflegmen» was obtained.

The volume and structure of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, seven chapters, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 180 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Олимов Н.К., Сидаметова З.Э. Разработка технологии седативной настойки из сбора «Флегмен» // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2016. - №3.-С.66-69 (15.00.00., №2).
2. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К., Алиев Х.У. Изучение хронической токсичности настоя сбора «Флегмен» // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2016. -№4.- С.66-69 (15.00.00., №2).
3. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К., Файзиева З.Т. Изучение острой и хронической токсичности жидкого экстракта «Флегмен» // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2017. - №1. - С.108-111 (15.00.00., №2).
4. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К., Алиев Х.У., Файзиева З.Т. Изучение биологической активности настоя «Флегмен» //Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2017. - №3. - С.95-97 (15.00.00., №2).
5. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Изучение ассортимента седативных лекарственных средств, зарегистрированных в республике Узбекистан // Фармацевтический журнал. -Ташкент, 2017. - №4. - С.12-15 (15.00.00., №2) .
6. Олимов Н.К., Сидаметова З.Э., Исламова М.З. Определение аминокислотного состава жидкого экстракта «Флегмен» // Фармацевтический журнал. - 2018. -№ 1. - С.30-33 (15.00.00., №2).
7. Бекчанов Х.К., Олимов Н.К., Сидаметова З.Э. Разработка технологии получения жидкого экстракта из седативного сбора «Флегмен». Фармацевтический журнал. - 2018. № 3. - С. 78-84 (15.00.00., №2) .
8. Олимов Н.К., Сидаметова З.Э., Абдурахманова Н.А. Усманов У.Х. Анализ макро- и микроэлементного состава жидкого экстракта «Флегмен» // Фармацевтический журнал. - 2018. -№ 3. - С.92-95 (15.00.00., №2) .
9. Олимов Н.К., Усманов У.Х., З.Э. Сидаметова. Контент-анализ ассортимента седативных лекарственных средств, зарегистрированных в республике Узбекистан // Фармацевтический журнал. -Ташкент, 2018. -№4. - С.17-25 (15.00.00., №2).
10. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Изучение полифенольного состава жидкого экстракта «Флегмен» // Химия и химическая технология.- Ташкент, 2019. - №1. - С.72-75 (15.00.00., №3).
11. Sidametova Z. E. Study of pharmacokinetic bioecvivalence of sedative drug // Инфекция, иммунитет и Фармакология. -Ташкент, 2019.- №2. - С. 142 (15.00.00., №6).
12. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К., Бекчанов Х.К. Изучение острой токсичности и местнораздражающего действия сиропа «Флегмен» // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Тошкент, 2019. -№4. -С.102-107 (15.00.00., №6) .

13. Sidametova Z. E., Olimov N. K., Tukhtayeva A.M., Raximova D.O., Rustamov I.K. Sedative medicines registered in the Republic of Uzbekistan // International Journal of Psychosocial Rehabilitation.-2020.-Vol.24.- Issue 04.- P.2337-2348. (Scopus IF- 0,2).

14. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К., Бекчанов Х.К., Рустамов И.Х. Чулпанов К. А. Изучение микробиологической чистоты седативного жидкого экстракта «Флегмен» // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2020. -№5. -С.98-103 (15.00.00., №6).

15. Олимов Н.К., Сидаметова З.Э. Хабибуллаева Ш.М. Определение содержания минеральных элементов седативного сиропа «Флегмен» // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2021. -№4. -С.206-213 (15.00.00., №6).

16. Sidametova Z. E., Olimov N. K. Quality Assessment of Sedative Medicinal Plants and Their Remedies // RA journal of applied research.-2022.- Vol.08.-Issue 03.- P. 197-203. (SJIF =7,036).

17. Sidametova Z. E., Olimov N. K. Quality Assessment of Active Substances that Demonstrate Sedative Effect of «Flegmen» Syrup // Global Journal of Medical Research.-2022.- Vol. 22.-Issue 2.- P. 43-48. (SJIF =8,23).

II бўлим (II часть; II part)

18. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Показатели качества жидкого экстракта «Флегмен» // Материалы IV международной научной конференции молодых учёных и студентов «Перспективы развития биологии медицины и фармации». Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. -Казахстан, №4 (77), 2016. -С.128-129.

19. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Изучение числовых показателей настойки, полученной из седативного сбора // Материалы V международной научной конференции молодых учёных и студентов «Перспективы развития биологии медицины и фармации». Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. - Казахстан, №3(80), 2017. - С.92-93.

20. Олимов Н.К., Сидаметова З.Э. Лекарственные сборы Узбекистана // Материалы науч.-практ. конф. «Вклад Абу Али Ибн Сино в развитие фармации и актуальные проблемы современной фармацевтики». - Ташкент, 2018. - С.33-34.

21. Олимов Н.К., Сидаметова З.Э. Изучение рынка седативных лекарственных средств, полученных на основе местного растительного сырья // Материалы научно -практ. конф. «Вклад Абу Али Ибн Сино в развитие фармации и актуальные проблемы современной фармацевтики». - Ташкент, 2018. - С.68-69.

22. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Влияние жидкого экстракта «Флегмен» на спонтанную двигательную активность мышей // Материалы I Международной научной конференции.- Харьков, 2018. - С.224-225.

23. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Изучение минерального состава жидкого экстракта // Материалы VI международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации». Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. - Казахстан, №4(84), 2018. -С.30-31.

24. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Изучение влияния седативного сиропа «Флегмен» на двигательную активность мышеч в экспериментальных условиях // Материалы VI международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации». Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. - Казахстан, №4(84), 2018. -С.31-32.

25. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Изучение седативной активности жидкого экстракта «Флегмен» // Материалы VI международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации». Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – Казахстан, №4(84), 2018. - С.32-33.

26. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К., Бекчанов Х.К. Технологические свойства успокоительного средства // Материалы международной науч.-практ. конф. «Медицинская наука XXI века - взгляд в будущее». - Душанбе, 2019. – С.56-57.

27. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Изучение местно-раздражающего действия сиропа «Флегмен» // Материалы международной науч.-практ. видео конф. «Абу Али Ибн Сино: здоровье человека и экология». - Ургенч, 2020. - С.337-338.

28. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Рахимова Д.О., Хасанова Б.Ж., Рустамов И.Х. Седативные лекарственные растения Авиценны //Материалы международной науч.-практ. видеоконф. «Абу Али Ибн Сино: здоровье человека и экология». – Ургенч, 2020. – С.64-65.

29. Olimov N., Sidametova Z.E. Pharmacological study of the sedative drug «Flegmen». Материалы международной науч.-практ. видео конф. «Абу Али Ибн Сино: здоровье человека и экология». - Ургенч, 2020. -С.64-65.

30. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Разработка и стандартизация седативного средства местной флоры // Материалы V международной научно-практической конф. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів». - Харьков, 2020.-С. 458-476.

31. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Технология получения и анализ жидкого экстракта и настойки из седативного сбора “Флегмен” // Материалы V международной научно -практической конф. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів». -Харьков, 2021. -С. 725-726.

32. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. К изучению биологически активных веществ седативной настойки «Флегмен» // Материалы V международной научно -практической конф. «Ліки – людині. Сучасні проблеми

фармакотерапії та призначення лікарських засобів». -Харьков, 2021. -С.723-724.

33. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Лекарственные седативные средства зарубежных стран, зарегистрированных в Республике Узбекистан // Материалы IX международной научно -практической дистанционной конференции. «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики». -Харьков, 2021. -С.227-228.

34. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. Седативные лекарственные средства стран СНГ, зарегистрированные в республике Узбекистан // Материалы IX международной научно-практической дистанционной конференции. «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики». -Харьков, 2021. -С.237-238.

35. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К., Хабибуллаева Ш.М. Лекарственные средства местного производства // Материалы IX международной научно - практической дистанционной конференции. «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики». -Харьков, 2021. -С.222-223.

36. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К., Хабибуллаева Ш.М., Чулпанов К.А. Современные успокаительные лекарственные препараты // Материалы IX международной научно-практической дистанционной конференции. «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики». -Харьков, 2021. -С.220-221.

37. Сидаметова З.Э. Минеральный состав седативного сиропа. //Материалы 75-ой международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных. «Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования». - Самарканд, 2021. -С.84-85.

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

Босмахона лицензияси:



9338

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

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 1/22.

Гувоҳнома № 851684.

«Tipograff» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

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