

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSC.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**МУХИТДИНОВ АБРОР АБДУРАЗЗАКОВИЧ**

**ЎСИМЛИК ХОМАШЁСИДАН ОЛИНГАН ЯЛЛИҒЛАНИШГА  
ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАСИНИ СТАНДАРТЛАШ**

**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

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

**Мухитдинов Аброр Абдураззакович**

Ўсимлик хомашёсидан олинган яллиғланишга қарши дори воситасини  
стандартлаш..... 3

**Мухитдинов Аброр Абдураззакович**

Стандартизация противовоспалительного лекарственного средства на  
основе растительного сырья..... 21

**Mukhitdinov Abror Abdurazzakovich**

Standardization of anti-inflammatory drug based on herbal raw  
materials..... 41

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 45

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSC.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**МУХИТДИНОВ АБРОР АБДУРАЗЗАКОВИЧ**

**ЎСИМЛИК ХОМАШЁСИДАН ОЛИНГАН ЯЛЛИҒЛАНИШГА  
ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАСИНИ СТАНДАРТЛАШ**

**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Far20 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) ва «ZiyoNET» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Олимов Немат Қаюмович</b> фармацевтика фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Комилов Хожиясрор Маъсудович</b> фармацевтика фанлари доктори, профессор <b>Бобоев Исомиддин Давронович</b> кимё фанлари доктори, катта илмий ҳодим
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти</b>

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.FAR.32.01 рақамли Илмий кенгашининг 2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ 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: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz)).

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

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**И.И. Алимджанов**

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

**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 (фалсафа доктори PhD дисертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда синтетик дори воситаларини яратиш соҳасида эришилган ютуқлар билан бирга, маҳаллий доривор ўсимликлар асосида янги дори воситаларини яратиш ва уларни тиббиёт амалиётига жорий этиш долзарбдир. Бугунги кунда дунёда 40% фармацевтик препаратлар доривор ўсимликлар асосида ишлаб чиқарилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ)нинг маълумотларига қараганда ушбу кўрсаткич яқин йилларда 60% ни ташкил этиши кутилмоқда. Шунинг учун маҳаллий доривор ўсимликлардан яллиғланишга қарши таъсирга эга препаратларни ишлаб чиқиш ниҳоятда муҳим аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида шиллиқ пардалар, қулоқ, томоқ, буруннинг инфекциян яллиғланиши билан кечадиган касалликлар кенг тарқалганлиги сабабли ушбу патологияларни даволашда қўлланиладиган дори воситаларни стандартлаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бунда нафас аъзоларида кечадиган йирингли касалликларни даволашда маҳаллий ўсимлик хомашёлари асосида антибактериал, яллиғланишга қарши, жарроҳлик амалиётидан сўнг тўқималарнинг зарарсиз тез ва енгил битиши учун замонавий дори воситалар технологиясини яратиш, безарарлигини ўрганиш, стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш ва уларни амалиётга жорий қилиш зарур.

Республикада фармацевтика саноатини ривожлантириш, янги оригинал препаратларни ишлаб чиқиш, стандартлаш масалаларини ҳал этишда илмий ва амалий натижаларга эришилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг IV бобида «фармацевтика саноатини ривожлантириш, аҳолини самарали, арзон, иқтисодий ва социал муаммоларни таъминлаш»<sup>1</sup> бўйича муҳим ижтимоий вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, дори воситалари бозорини маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқариладиган юқори сифатли препаратлар билан тўлдириш ҳамда юқори самарали фармацевтика маҳсулотларини ишлаб чиқариш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 31 октябрдаги ПҚ-2647-сон «Аҳолини дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони ва мазкур фаолиятга оид бошқа меъёрий-ҳуқуқий

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» ПФ-4947-сон Фармони.

хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Доривор ўсимликларнинг яллиғланишга қарши таъсирини ўрганишда республикамиз олимлари Х.Х. Холматов, Х.У. Алиев, С.Н. Аминов, З.А. Назарова, Х.М. Юнусова, Ф.Ф. Урманова, Х.М. Комилов, Н.Қ. Олимов ва Ё.С. Кариеваларнинг илмий тадқиқотлари алоҳида аҳамиятга эга. Шу билан бир қаторда, доривор ўсимликлар асосида яллиғланишга қарши мойли экстрактларни ишлаб чиқиш ва яратишда И.К. Азизов, Ш.Ш. Сагдуллаевларнинг илмий изланишлари катта аҳамият касб этади.

Дунё миқёсида саримсоқ пиёз асосида мойли экстрактларни олиш ва улардан яллиғланишга қарши дори воситаларини ишлаб чиқиш ва яратишда Yoshida H., Katsuzaki H., O'Hara M.A., Rahman K., Takayoshi Hibi, Mutsch-Eckner M., Krest I. томонидан олиб бораётган илмий ишлари аҳамиятга лойиқ. Мустақил ҳамдўстлик давлатларида эса А.Н. Шиков, В.Г. Макаров, О.Н. Пожарицкая, В.Г. Макаров, С.Л. Грицко, В.Е. Рыженков, А.А. Чахирова, М.Н. Дадашев, Э.Ф. Степанова, О.В. Чечета, Л.В. Коваленко, С.В. Тарасовлар томонидан самарали фаолият олиб борилмоқда.

Мазкур диссертация ишида илк бор маҳаллий хомашё - саримсоқ пиёз (*Allium sativum* L.) «Жанубий бинафша» нави асосида яллиғланишга қарши «Mekriten» мойли экстрактини олиш технологияси, стандартизацияси ишлаб чиқилди, фармакологик хоссалари ҳамда безарарлиги ўрганилиб, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этилди.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» ҳамда И-СС-2014-8 «Яллиғланиш ва гижжа инвазиясига қарши «Mekriten» дори воситасининг ишлаб чиқариш технологиясини ўзлаштириш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш» мавзуларидаги илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** маҳаллий доривор ўсимлик саримсоқ пиёз (*Allium sativum* L.) «Жанубий бинафша» нави асосида яллиғланишга қарши «Mekriten» мойли экстрактини олиш ҳамда стандартлаш усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

«Жанубий бинафша» навли саримсоқ пиёз (*Allium sativum* L.) хомашёси таркибида олтингугурт сақловчи органик бирикмаларнинг тўпланиш динамикаси аниқлаш;

тавсия этилаётган «Mekriten» мойли экстрактнинг физикавий ва кимёвий константаларини аниқлаш;

тавсия қилинган мойли экстрактнинг сифат меъёрлари, стандартлаш кўрсаткичларини ишлаб чиқиш ва клиник олди фармакологик тадқиқотларни олиб бориш;

тавсия этилаётган мойли экстракт таркибидаги биологик фаол моддаларнинг сифат ва миқдорий таҳлилини замонавий усулларини ишлаб чиқиш;

ишлаб чиқилган таҳлил усулларини валидациялаш;

тавсия қилинган мойли экстрактнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш;

тавсия этилаётган яллиғланишга қарши дори воситасини тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун меъёрий ҳужжатларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК га тақдим этиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Тошкент вилоятида етиштирилладиган «Жанубий бинафша» навли саримсоқ пиёз (*Allium sativum L.*) асосида олинган «Mekriten» мойли экстракти танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** маҳаллий хомашё асосида «Mekriten» мойли экстракт таркибидаги асосий биофаол моддаларни сифат ва миқдорий таҳлили, таҳлил усуллари валидацияси ва яроқлилик муддатини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотларда физикавий, физик-кимёвий, фармакологик усуллардан фойдаланилди. Мойли экстрактни стандартлаш ХІ ДФ талабларига мувофиқ олиб борилди ҳамда стандартлашда газ-суюқлик хроматография, спектрофотометрия, юқори самарали суюқлик хромато-масс-спектрометрия, юқори самарали суюқлик хроматография, рефрактометрия усуллари ишлатилган. Натижаларнинг статистик таҳлилида Стъудент критерийсидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгиллиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Тошкент вилоятида етиштирилган «Жанубий бинафша» навли саримсоқ пиёз (*Allium sativum L.*) хомашёси таркибидаги олтингугурт сақловчи органик бирикмаларнинг тўпланиш динамикаси аниқланган;

мойли экстрактнинг сифатини белгиловчи ва чинлигини тавсифловчи сон кўрсаткичлари, сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган;

«Mekriten» мойли экстракти таркибидаги экстракция қилиш жараёнида ҳосил бўлувчи пиридитол моддаси юқори самарали суюқлик хромато-масс-спектрометрия усулида идентификация қилинган ва миқдорини ЮССХ усулида аниқлаш таҳлил усуллари ишлаб чиқилган;

ишлаб чиқилган таҳлил усулларининг валидацион кўрсаткичлари баҳоланган;

«Mekriten» дори воситасининг аминокислоталар, ёғ кислоталар таркиби,

элемент таҳлили замонавий усулларда олиб борилган, унинг барқарорлигини таъминловчи сақлаш шароитлари ҳамда яроқлилик муддатлари аниқланган;

«Mekriten» оригинал дори воситасини специфик фаоллиги ва фармако-токсикологик хусусиятлари исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

«Mekriten» дори воситасининг сақланиш муддати табиий усулда аниқланган;

«Mekriten» дори препаратига тажриба-саноат регламенти ҳамда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Олинган натижаларнинг ишончлилик даражаси замонавий технологик, физик, физик-кимёвий, фармакологик, клиник ва статистик усулларида фойдаланилганлиги ҳамда саноат-тажриба шароитдаги синови билан белгиланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий доривор ўсимлик хомашёси саримсоқ пиёз (*Allium sativum* L.) «Жанубий бинафша» нави асосида яллиғланишга қарши таъсир кўрсатувчи «Mekriten» мойли экстрактнинг сифат назорати ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Mekriten» мойли экстрактини ишлаб чиқариш технологияси бўйича МЧЖ «SORB-ТЕН» билан ҳамкорликда тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилганлиги ва тасдиқланганлиги ҳамда ушбу дори препаратига корхона фармакопея мақоласи ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланиб, импорт ўрнини босувчи препаратлар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ўсимлик хомашёсидан олинган яллиғланишга қарши дори воситасини стандартлашда олинган илмий натижалар асосида:

саримсоқ пиёз асосидаги яллиғланишга қарши воситаси учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (IAP 05789, 07.03.2019 й.). Натижада хориждан импорт қилинадиган яллиғланишга қарши дори препаратларни ўрнини босадиган дори воситасини ишлаб чиқиш имконини берган;

«Mekriten» мойли экстракти учун корхона фармакопея мақоласи ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42-Уз-15745533-0008-2019). Ушбу корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши яллиғланишга қарши таъсир этувчи дори воситасини олиш имконини берган;

«Mekriten» мойли экстракти «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан рўйхатдан ўтказилган (№14/133/19 гувоҳнома).

Мазкур препаратларнинг рўйхатдан ўтказилиши уларни маҳаллий ишлаб чиқариш корхоналари томонидан ишлаб чиқариш имконини беради (Фармакология қўмитасининг 21.11.2019 йилдаги 19-сонли мажлис баёни).

саримсоқ пиёз мойли экстрактини («Mekriten») ишлаб чиқариш технологияси бўйича тажриба-саноат регламенти (ТСР 10241916-10-15) МЧЖ «SORB-ТЕН» билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган. Мазкур регламентнинг тасдиқланиши натижасида яллиғланишга қарши қўлланиладиган мойли экстракт учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 12 та, жумладан 4 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан 1 та ихтиро патенти олинган ва Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг фалсафа фанлари доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган нашрларда 9 та мақола, жумладан 8 та республика ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ҳамда иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

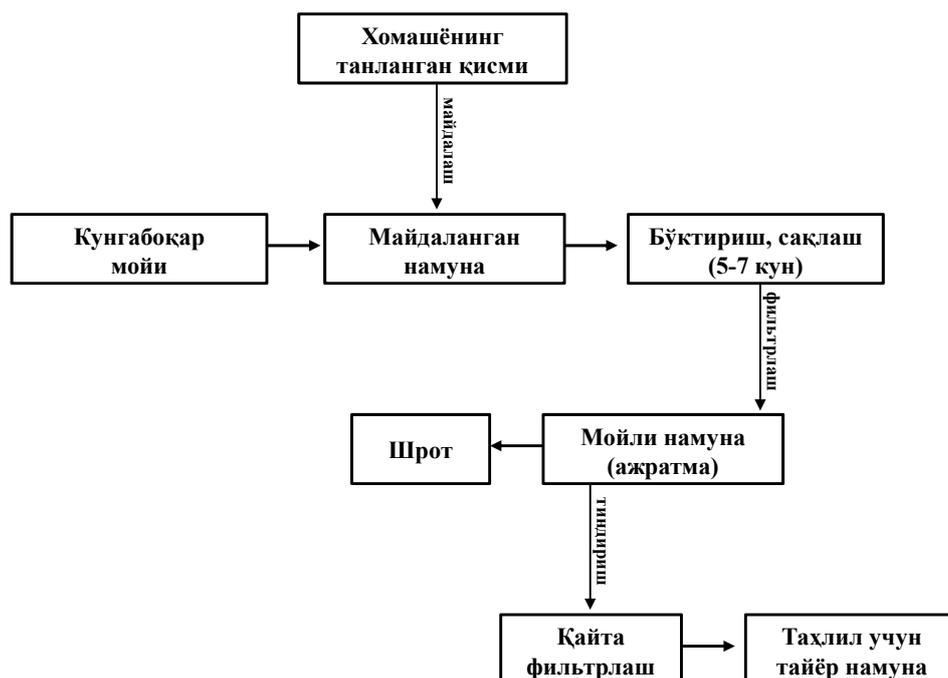
Диссертациянинг «**Саримсоқ пиёз таркибидаги олтингугурт сақловчи бирикмалар, уларнинг тузилиши ва хоссалари**» деб номланган биринчи боби адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб, унда саримсоқ пиёз таркибидаги мавжуд бўлган олтингугурт сақловчи бирикмалар тўғрисида, уларнинг тузилиши ҳамда хоссалари тўғрисида маълумотлар келтирилган. Адабиётлар шарҳида саримсоқ пиёз асосида маҳаллий ва ҳорижда олинган дори препаратлари, шунингдек маҳаллий фармацевтика саноатида мойли экстрактларни ишлаб чиқаришнинг бугунги кундаги ҳолати ва истиқболлари кўрсатиб берилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот учун олинган хомашё ва дори воситаларининг сифатини баҳолаш усуллари**» номли иккинчи бобида тадқиқотларда фойдаланилган асосий ва ёрдамчи моддалар, ускуналар,

жиҳозлар, хомашёнинг микроскопик ўрганиш, хомашё таркибидаги биофаол моддаларнинг тўпланиш динамикасини аниқлаш натижалари келтирилган.

«Жанубий бинафша» навли саримсоқ пиёз (*Allium sativum L.*) микроскопик таҳлили натижасида хомашёни стандартлашда зарур бўлган асосий анатомик диагностик белгилар аниқланган.

Хомашё таркибидаги биофаол моддаларнинг тўпланиш динамикасини аниқлашда саримсоқ пиёзнинг етилиш вақти ўрта ҳисобда 4 та босқичга бўлиб ўрганилди, ҳар бир етилиш босқичида таҳлил учун намуналар тайёрланди (1-расм). Тайёрланган намуналар СФ усулда таҳлил қилинди. Таҳлил усули диссертацияда тўлиқ баён этилган. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.



1-расм. Хомашёдан таҳлил учун намуна тайёрлаш чизмаси

Тадқиқотлар асосида олтингугурт сақловчи органик бирикмалар дастлаб ўсимликнинг ер устки – барг қисмида ҳосил бўлиб (тўпланиб), етилиш даври яқинлашгани сари бу бирикмалар ўсимлик баргидан унинг ер остки – бўлакча қисмига ўтиб, тўпланиши илмий исботланди.

1-жадвал

**Хомашёдаги олтингугурт сақловчи органик бирикмаларнинг тўпланиш миқдори\***

Етилиш босқичлари (вақтлари)	Ер устки (барг) қисми	Ер остки (бўлакча) қисми
	Олтингугуртнинг миқдори** мг	
I босқич (март)	0,1862	0,0611
II босқич (апрель)	0,1304	0,1148
III босқич (май)	0,0714	0,2037
IV босқич (етилганда, июнь)	0,0492	0,2513

\* - 2016-2018 йилларда Тошкент вилоятида етиштирилган хомашёдан фойдаланилди;

\*\* - 5 та аниқлашларнинг ўртача қиймати келтирилган (нисбий хатолик 2% дан ошмайди)

Диссертациянинг «**“Mekriten” мойли экстрактини олиш технологияси**» деб номланган учинчи бобида экстракция жараёнига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш асосида лаборатория ва саноат миқёсида мойли экстракт олишнинг мўътадил технологиясини ишлаб чиқиш натижалари келтирилган.

Мойли экстракт олишда экстракция жараёнига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш. Тадқиқотларда экстракция жараёнига таъсир қиладиган асосий омиллар: нисбатлар таъсири, ҳарорат ва вақт таъсири ўрганилди. Биофаол моддаларнинг миқдорини аниқлашда СФ усулидан фойдаланилди. Таҳлил усули диссертацияда тўлиқ келтирилган. Мойли экстрактни олиш тадқиқотлари Тошфарми, Дори турлари технологияси кафедраси мудир, профессор Ё.С. Кариева ва «SORB-TEH» МЧЖ мутахассис технологлари билан ҳамкорликда олиб борилган ва ўказилган тадқиқот натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

**Экстракция жараёнига таъсир қиладиган омилларни ўрганиш натижалари\***

Тажриба рақами	Хомашё ва экстрагент нисбати	Олтингугурт миқдори** мг	Экстракция жараёнидаги ҳарорат	Олтингугурт миқдори** мг	Экстракция вақти	Олтингугурт миқдори** мг
1	1 : 1	0,2315	15°С	0,2015	5 кун	0,2215
2	1 : 2	0,2517	20°С	0,2484	7 кун	0,2558
3	1 : 5	0,2457	25°С	0,2521	10 кун	0,2517
4	1 : 10	0,1851	30°С	0,2386	14 кун	0,2509
5	1 : 20	0,1669	35°С	0,2294	20 кун	0,2506
6	1 : 50	0,1249	40°С	0,2163	30 кун	0,2512

\* - 5 та аниқлашларнинг ўртача қиймати келтирилган (нисбий хатолик 2% дан ошмайди)

\*\* - ноорганик олтингугуртга ўтказилгандан сўнг.

Экстракция жараёнига таъсир қиладиган омилларни ўрганиш асосида мойли экстракт олишнинг илмий асосланган мўътадил технологияси ишлаб чиқилди. Унга кўра, хомашё тозаланиб, майдаланди. Олинган масса тарозида тортилди ва 1:2 нисбатда кунгабоқар мойи билан яхшилаб аралаштирилиб, рангли идишга солинди, оғзи маҳкам беркитилган ҳолда ёруғлик тушмайдиган жойда 25°С ҳароратда 7 кун давомида экстракция қилинди; ҳар куни аралаштирилди. 7-куни мойли ажратма филтрланди ва 2 кунга қолдирилди; балласт моддалар чўкмага тушгач, яна қайта филтрланди. Натижада саримсоқ пиёз мойли экстракти олинди ҳамда «SORB-TEH» МЧЖ шароитида ўзлаштирилди. Мойли экстракт шартли равишда - «Mekriten» деб номланди.

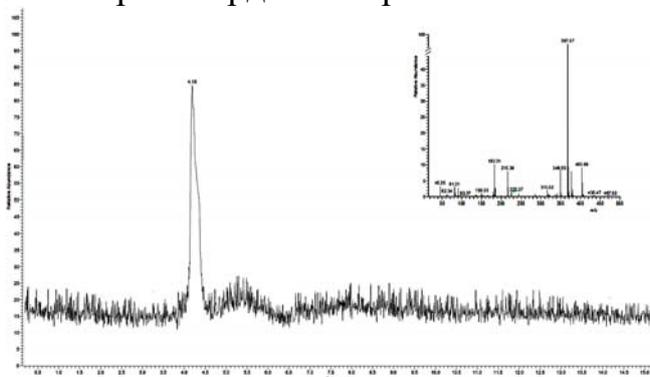
Диссертациянинг «**“Mekriten” мойли экстрактининг кимёвий таркибини ўрганиш**» деб номланган тўртинчи бобида мойли экстракт таркибидан пиридитол бирикмасини идентификация қилиш, микро- ва макроэлементлар, ёғ кислоталар ҳамда аминокислоталар миқдорини аниқлаш натижалари келтирилган.

«Mekriten» мойли экстракти таркибидаги пиридитол бирикмасини биринчи марта юқори самарали суюқлик хромато-масс-спектрометрия ЮССХ-МС (Ultimate 3000, Thermo Fisher Scientific, HPLC «Agilent-1200», АҚШ) ускунасида идентификация қилиш таҳлил усули ишлаб чиқилди. Таҳлил усулининг аниқ ва ишончлилиги пиридитолнинг масс-спектрометрик фрагментация чизмаси орқали исботланди (2-расм).

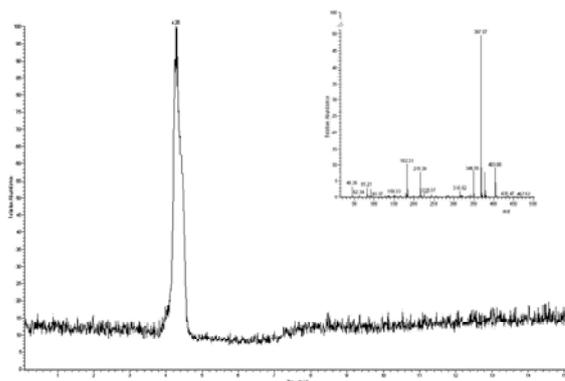


## 2-расм. Пиридитол молекуласининг масс-спектрометрик парчаланиши

Пиридитол ўз молекуласида битта дисульфид «кўприк» га эга бўлиб, унинг молекуляр массаси 368,473 м.м. га тенг. Пиридитол молекуласининг масс-спектрометрик парчаланиши асосий квазимолекуляр ион  $m/z$  367,49  $[M-H]^-$  иондан ташқари, молекуланинг пиридин қисмига мос келувчи  $m/z$  182,28 молекуляр ион ҳосил бўлишини кўрсатди. Шунингдек, битта сув молекуласи парчаланиши билан пиридитол молекуляр иони оксициклик шаклига мос келувчи  $m/z$  349,5 молекуляр иони ҳам кузатилди. Танланган  $m/z$  367 ионини қайд этиш орқали олинган хроматограммалар 3- ва 4-расмларда келтирилган.



3-расм. Танланган  $m/z$  367 ионини қайд этиш орқали олинган пиридитол стандарт намунасининг хроматограммаси (ички қўйилмада МС/МС чўққиси-нинг энг юқори ушлаб турилган вақти 4,18 дак.)



4-расм. Танланган  $m/z$  367 ионини қайд этиш орқали олинган «Mekriten» мойли экстракти хроматограммаси (ички қўйилмада МС/МС чўққисининг колонкада ушланиш вақти - 4,26 дак.)

Шундай килиб, ЮССХ-МС усулида мойли экстракт ва стандарт пиридитол моддаси масс-спектрометрик парчаланишини ўрганиш натижасида пиридитол бирикмаси «Mekriten» мойли экстрактини олишда, яъни экстракция жараёнида ҳосил бўлиши илмий исботланди.

«Mekriten» мойли экстракти таркибидаги микро- ва макроэлементларни аниқлаш. Препаратнинг элемент таҳлили ISP-MS индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрида олиб борилди. Тадқиқотнинг тажриба қисми диссертацияда тўлиқ баён қилинган. Мойли

экстракт таркибида макроэлементлардан: Ca, Mg, K, Na ҳамда микроэлементлардан: Se, Cr, Cd каби элементлар нисбатан кўпроқ эканлиги аниқланди. Оғир металллар миқдори рухсат этилган даражадан кўп эмас (СанПин 2.3.2.1078-01).

«Mekriten» мойли экстракти таркибидаги ёғ кислоталарни аниқлаш. Ёғ кислоталарни аниқлаш учун препарат дастлаб липидлардан ажратилди, гидролизга учратилди ва ҳосил бўлган ёғ кислоталари метилли эфирларга ўтказилиб, алангали-ионизацион детекторли «Chrom-5» газ-суюқлик хроматографида таҳлил қилинди. Таҳлил натижалари экстрагент – кунгабоқар мойига нисбатан қиёсий солиштирилиб, 3-жадвалда келтирилди.

3-жадвал

**«Mekriten» мойли экстрактининг ёғ кислоталари таркиби**

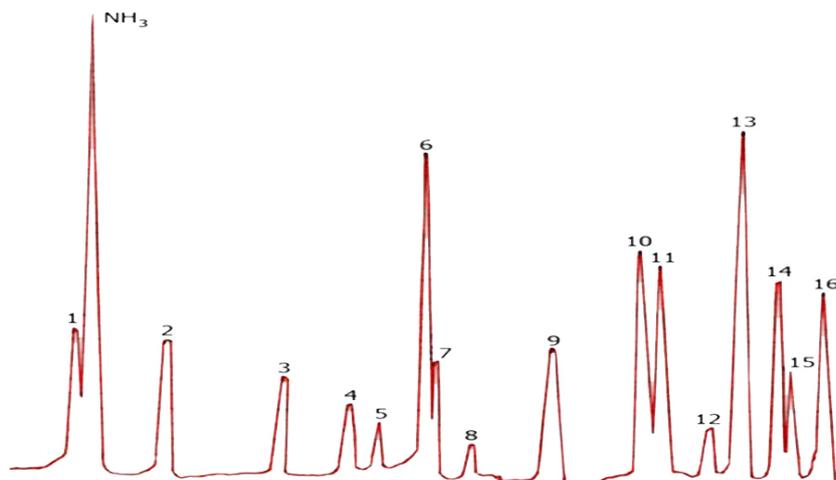
Ёғ кислоталар (тривиал номи)	Углерод атомининг сони : қўш боғ	Экстрагент (кунгабоқар ёғи)	«Mekriten» мойли экстракти
Каприн	10:0	-	0,2
Лаурин	12:0	-	0,2
Миристин	14:0	0,1	0,5
Тетрадецен	14:1	-	0,1
Пальмитин	16:0	7,1	6,1
Стеарин	18:0	0,9	0,2
Олеин	18:1	19,8	27,3
Линол	18:2	71,8	65,3
Арахин	20:0	0,3	0,1
Σ тўйинган ёғ кислоталар миқдори*		8,4	7,3
Σ тўйинмаган ёғ кислоталар миқдори*		<b>91,6</b>	<b>92,7</b>

\* - 5 та аниқлашларнинг ўртача қиймати келтирилган (нисбий хатолик 2% дан ошмайди)

Таҳлил натижаларига кўра мойли экстракт таркибида 9 та ёғ кислоталари борлиги аниқланди. Препарат таркибида тўйинмаган ёғ кислоталаридан линол кислотаси (65,3) кўп бўлиб, у организмда бош мия, жигар, буйрақлар, юрак, қон айланиши, мушаклар фаолиятини рағбатлантиради. Олеин кислотаси организмнинг энергия манбаси бўлиб, мойли экстракт таркибида 27,3 миқдорида бўлиши аниқланди. Олинган натижалар «Mekriten» мойли экстракти ўзининг тўйинмаган ёғ кислоталари таркиби билан ҳам самарадорлигини кўрсатди.

«Mekriten» мойли экстракти таркибидаги аминокислоталарни аниқлаш. Мойли экстракт таркибидаги аминокислоталар «Amino-Acid Analyzer T 339» (Microtechna Pracul, Чехословакия) аминокислотали анализаторида аниқланди. Таҳлил оқсил гидролизатларини ажратиш учун қўлланиладиган стандарт шароитда олиб борилди. Дастлаб хлороформ:сувли метанол ёрдамида препарат ёғсизлантирилди, сўнгра олинган экстракт роторли буғлатгичда буғлатилди (қуюқлаштирилди) ва вакуум остида 110°C да 24 соат давомида 5,7 М HCl ёрдамида кислотали шароитда гидролизга учратилди. Гидролиз сув оқими ёрдамида ишлайдиган насос (сўргич)да хавони ҳайдаб, термик чидамли ампулаларда ўтказилди. Сўнг олинган

гидролизат роторли буғлатгичда буғлатилди ва 3 марта тозаланган сув билан ювилиб, таҳлил қилинди (5-расм). Таҳлил давомида мойли экстракт таркибидаги умумий аминокислоталар миқдори ўртача 1,027% эканлиги аниқланди.



**5-расм. «Mekriten» препаратини аминокислоталари хроматограммаси:**

1-аргинин; 2-лизин; 3-гистидин; 4-фенилаланин; 5-тирозин; 6-лейцин; 7-изолейцин; 8-метионин; 9-валин; 10-аланин; 11-глицин; 12-пролин; 13-глутамин кислота; 14-серин; 15-треонин; 16-аспарагин кислота

Тажрибада «Mekriten» препарати таркиби аминокислоталар бўйича баланслаштирилган бўлиб, жами 16 та аминокислота мавжудлиги аниқланди. Алмаштириб бўлмайдиган аминокислоталар сони 7 та, ярим алмаштириш мумкин бўлганлари эса 2 та ни ташкил этади. Препарат таркибидаги аминокислоталар % миқдори бўйича қуйидагича жойлашади (*nmol*): Glu(0,197)> Arg(0,131)> Leu(0,118)> Asp(0,074)> Val(0,066)> Ala(0,06)> Gly(0,056)> Pro(0,054)> Ser(0,045)> Ile(0,042)> Thr(0,041)> Tyr(0,036)> Phe(0,036)> His(0,032)> Lis(0,026)> Met(0,013). Тадқиқот натижаларидан хулоса қилиш мумкинки, мойли экстракт таркибида юқори миқдорда глутамин, аргинин, лейцин, аспарагин, валин ва аланин сақлаши унинг яллиғланишга қарши фармакологик фаоллигини таъминлашда иштирок этади.

Диссертациянинг «**“Mekriten” мойли экстрактини сифатини назорат қилиш ва стандартлаш**» деб номланган бешинчи бобда мойли экстрактнинг физикавий ва кимёвий константаларини аниқлаш, олтингугурт сақловчи органик бирикмаларни чинлигини аниқлаш, уларни физик-кимёвий усулларда миқдори таҳлили, ишлаб чиқилган миқдорий таҳлил усулларини валидациялаш, микробиологик тозаликни аниқлаш, турғунлик ва сақланиш муддатини аниқлаш, клиник олди ва клиник синов тадқиқотлари натижалари келтирилган.

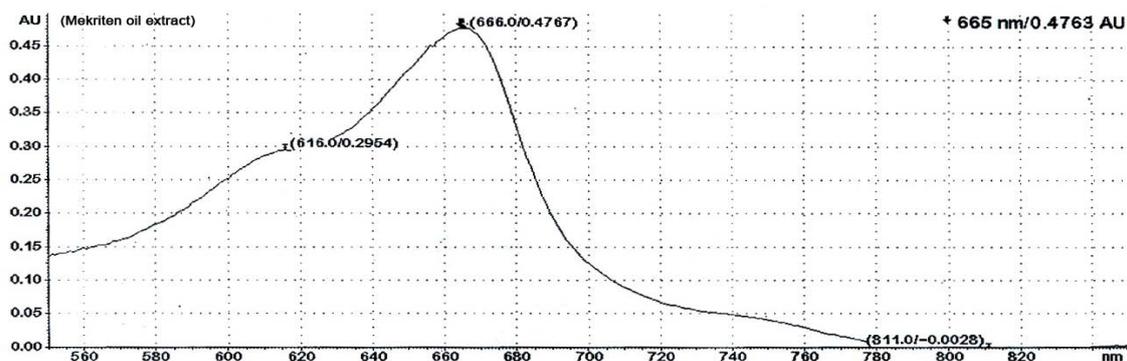
«Mekriten» мойли экстрактининг физикавий ва кимёвий константаларини аниқлаш. Мойли экстрактнинг эрувчанлиги, кислота сони, совунланиш сони, эфир сони, йод сонини аниқлаш ДФ талаблари бўйича олиб борилди. Мойли экстрактнинг рефракция сони LEICA Abbe Mark II №10481 (Германия) ускунасида, зичлиги эса DE40 Density Meter (Швецария) ускунасида аниқланди (4-жадвал).

**«Mekriten» мойли экстрактининг сифат кўрсаткичларини  
аниқлаш натижалари**

Т/р	Кўрсаткичлар	Меъёрий хужжат (МХ) бўйича талаб	МХ га мослиги
1.	Тасвирланиши	Ўзига хос саримсоқ пиёз таъмли ва хидли, оч кўнғир рангли мойсимон суюқлик	Мос келади
2.	Эрувчанлиги	Бензол, гексан, диэтил эфир, изопропил спиртда осон эрийди. Ацетонитрил, хлороформ, этил спиртда эрийди. Сувда амалда эримади.	Мос келади
3.	Кислота сони	КОН миқдори 1,45 мг дан кўп эмас	1,41
4.	Совунланиш сони	КОН 130-190 мг	140,4
5.	Эфир сони	175,0	172,2
6.	Рефракция сони	1,350-1,450	1,3792
7.	Зичлиги, г/см <sup>3</sup>	0,9130-0,9245	0,9142
8.	Ёт қўшимчалар	1 мл мойли экстракт 10 мл калий гидроксиднинг 95% этил спиртдаги 5% эритмасида лойқаланмаслиги керак	Лойқаланмади
9.	Чинлиги	Органик сульфидларга хос сифат реакцияси	Мос келади
10.	Олтингугурт сақловчи органик бирикмалар миқдори, %	0,25-0,28	0,259
11.	Микробиологик тозаллиги	XI ДФ «Дори воситаларини микробиологик назорат усуллари» мақоласи ва унга 29.10.2001 йилда киритилган 2-тузатманинг 3Б категорияси бўйича	Мос келади

*Чинлиги.* Мойли экстракт чинлигини аниқлашда органик сульфидларга хос сифат реакциясидан фойдаланилди. Таҳлилда 1 мл мойли экстракт пробиркага солиниб, устига 5 мл конц. нитрат кислотадан қўшилди, 5 сония давомида чайқатилди ва қаватларга ажралгунича қолдирилди (1-2 дак.). Фазалар ажралганидан сўнг юқори мойсимон қават қизил-жигарранг, пастки нитрат кислота қавати эса сариқ сўнгра яшил-сариқ рангга ўтди (меркаптанларга хос сифат реакция).

*Миқдорий таҳлил (СФ усули).* Мойли экстракти таркибидаги олтингугурт сақлаган органик бирикмалар миқдори спектрофотометрик усулда профессор С.Н. Аминов билан ҳамкорликда олиб борилди. Таҳлил жараёнида мойли экстракт таркибидаги олтингугурт сақлаган органик бирикмалар натрий цинкат билан 200°С ҳароратда минералланиб, рух сульфид ҳолига ўтказилди. Сўнгра п-амино –N,N–диметиланилин ва темираммонийли аччиқтошнинг 1 мол/л концентрацияли сульфат кислотадаги эритмалари билан ўзаро таъсирлатиб, N,N,N',N' – тетраметилтионин ҳосил қилинди. Бу бирикма 616±2 ва 665±2 нм тўлқин узунликларида нур ютиш максимумларини берди (6-расм).



**6-расм. «Mekkriten» мойли экстракти таркибидаги олтингугурт сақлаган органик бирикмаларни N,N,N',N' - тетраметилтионинга ўтказиб олинган нур ютиш спектри**

Спектрдаги иккинчи чўққи баланд ва аниқлиги юқори бўлганлиги сабабли миқдорий таҳлил 665 нм тўлқин узунлигида амалга оширилди. Стандарт намуна сифатида цистеин гидрохлориддан фойдаланилди. Миқдорий таҳлилнинг тажриба қисми диссертацияда тўлиқ ёритилган. Олинган натижалар 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

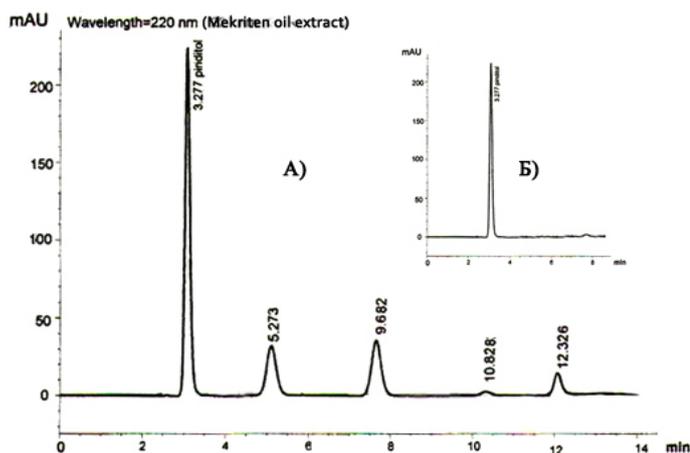
**«Mekkriten» мойли экстракти таркибидаги олтингугурт сақлаган органик бирикмалар миқдори (ноорганик олтингугуртга ўтказилгандан сўнг)**

№	Олинган тортим, мл	Текширилувчи эритманинг оптик зичлиги	Олтинугуртнинг миқдори, мг	Метрологик тавсифи
1	2	0,5282	0,253	$\bar{X} = 0,259; F = 4;$ $S^2 = 0,000026; S = 0,005;$ $T(95\%,4) = 2,78;$ $\Delta X = 0,0139; \bar{\Delta X} = 0,0062;$ $\varepsilon = 5,37\%; \bar{\varepsilon} = 2,39\%;$
2	2	0,5361	0,256	
3	2	0,5439	0,258	
4	2	0,5692	0,262	
5	2	0,5701	0,266	

«Mekkriten» мойли экстракти таркибида ўртача 0,259 мг/мл олтингугурт сақловчи органик бирикмалар сақланиши аниқланди.

*Миқдорий таҳлил (ЮССХ усули).* Тажрибада «Agilent-1200» (АҚШ) юқори самарали суяқлик хроматографида препарат таркибидаги олтингугурт сақловчи органик бирикмаларнинг миқдори аниқланди. Миқдорий таҳлилнинг тажриба қисми диссертацияда тўлиқ баён этилган. Мойли экстракт хроматограммаси 7-расмда келтирилган.

ЮССХ пиридитолнинг ушланиш вақти 3,77 дақиқани ташкил қилди. Шунингдек, хроматограммада дисульфид табиатли бирикмаларнинг жами 4 та чўққи нуқтаси мавжуд. Нисбий ушланиш вақти бўйича бу гуруҳда аджоен ва унинг ҳосилалари идентификацияланди ва уларнинг нисбий ушланиш вақтининг кўлами 5,2 дан 12,3 дақ. гача жойлашганлиги белгиланди.



**7-расм. «Mekriten» мойли экстракти (А) ва пиридитол (Б) стандарт моддаси хроматограммалари**

Аджоен ва унинг ҳосилаларининг нисбий ушланиш вақти пиридитолга нисбатан ҳисобланди. Ўтказилган тадқиқот натижалари 6-жадвалда келтирилди.

6-жадвал

**«Mekriten» мойли экстракти таркибидаги дисульфидлар миқдори**

№	Олинган тортим, мл	Олинган натижалар, %	Метрологик тавсифи
1.	5 мл	0,337	$\bar{X} = 0,3446$ ; $F = 4$ ; $S^2 = 0,000041$ ; $S = 0,0064$ ; $T(95\%,4) = 2,78$ ; $\Delta X = 0,0179$ ; $\bar{\Delta X} = 0,008$ ; $\varepsilon = 5,18\%$ ; $\bar{\varepsilon} = 2,32\%$ ;
2.	5 мл	0,339	
3.	5 мл	0,346	
4.	5 мл	0,349	
5.	5 мл	0,352	

Тадқиқот натижаларидан мойли экстракт таркибидаги дисульфидлар миқдори ўртача 0,34% ни ташкил этиши аниқланди.

«Mekriten» мойли экстракти таркибидаги пиридитол миқдорини ЮССХ усулида аниқлаш. Тадқиқот ишлари «Agilent-1200» (АҚШ) юқори самарали суюқлик хроматографида олиб борилди.

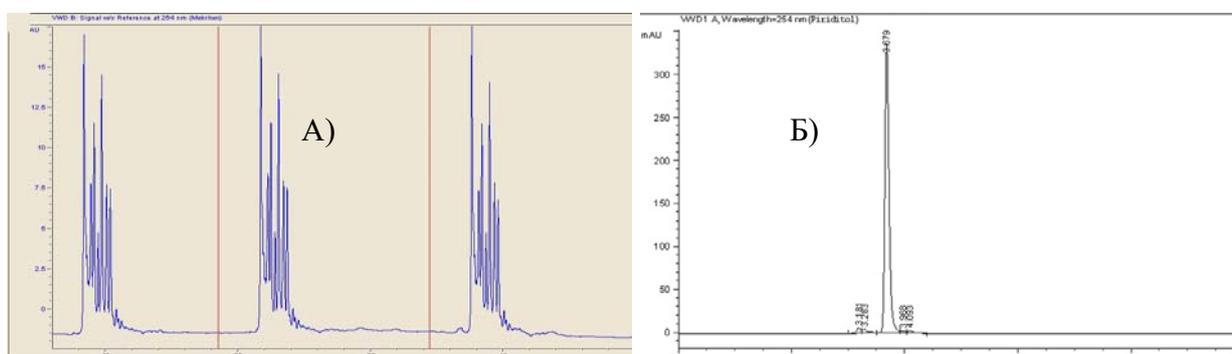
*Тажриба қисми.* «Mekriten» мойли экстракти таркибидаги олтингугурт сақловчи органик бирикмалар 96% ли этил спирти ёрдамида 3 марта 1:10 нисбатда экстракция қилиш йўли билан ажратиб олинди. Ҳар бир жараёнда ажратгич воронка ёрдамида ёғли қисмдан спиртли қисм ажратиб олиниб, роторли буғлатгич ёрдамида 5-7 мл қолдиқ қолгунча буғлатилди. Қолдиқ миқдордан 1 мл намуна олиб ацетонитрил билан 100 мл гача суюлтирилди. Ҳосил бўлган эритма ЮССХ усули ёрдамида таҳлил қилинди. Стандарт намуна сифатида - пиридитол (Sigma, АҚШ) ишлатилди.

«Mekriten» мойли экстракти ишчи синов намунасини (ИСН) тайёрлаш. 5,0 мл препарат олиниб таги ясси колбада уч марта ҳар бири 30 мл дан 96% ли этил спирти билан экстракция қилинди. Ажратгич воронкада 1 дақиқа давомида интенсив чайқатилиб, аралаштирилди ва фазалар тўлиқ ажралгунига қадар қолдирилди; спиртли қисмлар мойли қисмдан

ажратилди. Жараён уч марта такрорланди, ажратилган спиртли қисмлар 100 мл ўлчов колбасида бирлаштирилди ва ҳажми 96% ли этил спирти билан белгисигача етказилди (А эритма). А эритмадан 1,0 мл олиб, ҳажми 9 мл ацетонитрил билан суюлтирилди (0,5%).

*Пиридитол ишчи стандарт намунасини (ИСтН) тайёрлаш.* 100,0 мг (аниқ тортим) пиридитол стандарт моддаси 100 мл ўлчов колбасида 96% ли этил спиртида эритилди (А эритма). А эритмадан 1 мл олиб, ҳажми 9 мл ацетонитрил билан суюлтирилди (0,1 мг/мл).

Мўътадил шароитни аниқлаш мақсадида бир неча хил элюент системалари ва тўлқин узунликларида таҳлил ишлари олиб борилиб, оптимал шароит сифатида ацетатли буфер (рН 3-3,2):ацетонитрил (98:2) системаси ва 254 нм тўлқин узунлиги танланди. Танланган системада хроматографга 5 мкл дозада 3 марта стандарт намунадан киритилди, унинг колонкада ушбу системада ушланиш вақтини ҳам сифат жиҳатидан, ҳам миқдор жиҳатдан чўққининг майдони бўйича таҳлил қилинди (8-расм).



**8-расм. «Мекритен» мойли экстракти (А) ва пиридитол ишчи стандарт намунаси (Б) хроматограммалари**

Дори воситаси таркибидаги пиридитолнинг миқдори ишчи стандарт намуна (ИСтН) ва мойли экстрактдан ажратиб олинган ишчи синов намуна (ИСН)лари чўққилари майдонларини таққослаш йўли билан топилди. Танланган усулнинг тўғрилиги 4-5 марта қайта хроматография қилишда натижаларнинг такрорланиши ва уларнинг ўртача қийматини ҳисоблаш йўли билан исботланди. Ҳар битта таҳлиллар орасидаги фарқ  $\pm 0,01\%$  дан ошмаслиги ҳам, ишлаб чиқилган усулнинг тўғрилигини кўрсатади. Олинган хроматограммалар 8-расмда келтирилган.

Ҳисоблаш қуйидаги формула бўйича олиб борилди:

$$X\% = \frac{S_{ИСН} \cdot 10 \cdot a_{см} \cdot 100}{S_{ИСтН} \cdot 10 \cdot 10 \cdot a_{мэ}} = \frac{S_{ИСН} \cdot a_{см} \cdot 100}{S_{ИСтН} \cdot 10 \cdot a_{мэ}}$$

бунда,  $S_{ИСН}$  – мойли экстракт ишчи синов намунаси чўққисининг майдони;  $S_{ИСтН}$  – пиридитол ишчи стандарт намунаси чўққисининг майдони;  $a_{см}$  – стандарт намуна массаси, г;  $a_{мэ}$  – мойли экстракт тортмаси, мл.

Олинган натижалар 7-жадвалда келтирилди.

**«Mekriten» мойли экстракти таркибидаги пиридитолни ЮССХ усулида  
миқдорий таҳлили натижалари**

Тажриба рақами	Таҳлил учун олинган препарат ҳажми, мл	Олинган натижалар	Метрологик тавсифи
1	5,0 мл	0,0099	$\bar{X} = 0,01; F = 4;$ $S^2 = 0,17 \cdot 10^{-7}; S = 0,00013;$ $T(95\%,4) = 2,78;$ $\Delta X = 0,362 \cdot 10^{-3}; \bar{\Delta X} = 0,162 \cdot 10^{-3};$ $\varepsilon = 3,61\%; \bar{\varepsilon} = 1,62\%;$
2	5,0 мл	0,0099	
3	5,0 мл	0,010	
4	5,0 мл	0,0101	
5	5,0 мл	0,0102	

Миқдорий таҳлил натижаларини математик-статистик ҳисоблаш орқали «Mekriten» мойли экстракти таркибида экстракция жараёнида ҳосил бўладиган пиридитол бирикмасининг ўртача миқдори 0,01% эканлиги ҳамда олиб борилган тажрибанинг ўртача нисбий хатолиги эса 1,62% эканлиги аниқланди.

*Ишлаб чиқилган СФ ва ЮССХ миқдорини аниқлаш усуларининг валидацияси.* Мойли экстрактни стандартлашда ишлаб чиқилган олтингугурт сақловчи органик бирикмаларнинг миқдорий таҳлил усуллари аниқлиги, қайтарувчанлиги, чизиқлиги, тўғрилиги ва сезгирлиги бўйича валидацияланди. Валидациялаш жараёни препарат намуналарида тегишли тартибда белгиланган талабларга мувофиқ амалга оширилди. Тажрибаларда олинган маълумотларнинг статистик таҳлили *Microsoft Office Excel 2010* дастури ёрдамида ишланди.

Препаратнинг *микробиологик тозаллиги* XI ДФ «Дори воситаларини микробиологик назорат усуллари» мақоласи ва унга 29.10.2001 йилда киритилган 2-Тузатманинг 3Б категориясига тегишли «Табиий хомашё асосидаги дори препаратлари» банди бўйича бажарилди. Таҳлил натижалари бўйича препарат МХ талабларига жавоб берди.

*«Mekriten» мойли экстрактининг турғунлиги ва сақланиш муддатини аниқлаш.* Препаратнинг турғунлиги ва сақланиш муддатини аниқлашда табиий сақлаш усулидан фойдаланилди. Препарат табиий шароитда 2 йил давомида сақланганда ҳеч қандай ўзгаришлар кузатилмади ва препарат МХ келтирилган сифат кўрсаткичлари талабларига жавоб берди. «Mekriten» мойли экстрактининг сақланиш муддати 2 йил деб белгиланди.

ЎЗР ССВ таркибидаги «Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар» илмий текшириш институтининг лабораториясида мойли экстрактнинг антимикроб хоссаси ўрганилди. Тажрибада препарат антимикроблик хоссаси бўйича граммулбат ва грамманфий бактерияларга нисбатан кучли антимикроб таъсир кўрсатди.

«Mekriten» мойли экстрактининг ўткир заҳарлилиги, яллиғланишга қарши таъсири, кумулятив ва иммун тизимига таъсири, ошқозон ярасига

қарши фаоллиги, артериал босим ва нафас олишга таъсири, тери жароҳатлари юзаси ҳамда маҳаллий қитиқловчи таъсири, аллергия хусусияти, марказий асаб тизими фаолиятига, шунингдек, диурез ва антиоксидант таъсирлари ўрганилди. Препаратнинг барча фармакологик тадқиқотлари ижобий натижа берди.

Клиник синовларда «Mekriten» мойли экстракти самарадорлиги ва ўзлаштирилиши «Левомеколь» («Нижфарм», Россия) ҳамда «Синтомицин линименти» («Зеленая дубрава», Россия) препаратлари билан таққосланди. Беморларда бурун бўшлиғидаги жарроҳлик амалиётидан кейинги ҳолатларда ярани битириш ва яллиғланишга қарши хусусияти юқори баҳоланди ва ЎзР тиббиёт амалиётида кенг қўллашга рухсат берилди (Фармакология кўмитасининг 21.11.2019 йилдаги 19-сонли мажлис баёни).

## ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор тадқиқот объектини танлаб олиш мақсадида саримсоқ пиёз таркибидаги олтингугурт сақловчи органик бирикмаларнинг тўпланиш динамикаси ўрганилди. Олтингугурт сақловчи бирикмалар ўсимликнинг меваси пишган вақтда максимал қийматга эга бўлганлиги туфайли шу даврда йиғилган хомашёдан фойдаланиш тавсия этилди.

2. «Mekriten» мойли экстракти таркибидаги биологик фаол бирикмалар фитокимёвий ўрганилди, препарат таркибида пиридитол мавжудлиги хромато-масс-спектрометрик усул ёрдамида аниқланди. Олтингугурт сақловчи бирикмаларни аниқлашнинг спектрофотометрик ва ЮССХ таҳлил усуллари яратилди.

3. Тавсия этилаётган мойли экстракт таркибидаги ёғ кислоталари газ хроматография усулида экстрагентга нисбатан солиштирилиб ўрганилди. Препаратдаги микро- ва макроэлементлар, аминокислоталар таркиби аниқланиб, улар мойли экстрактни стандартлаш учун меъёр сифатида тақлиф этилди.

4. Препарат турғунлиги табиий сақлаш усулида ўрганилди. Сақланиш шароити аниқланиб, «Mekriten» мойли экстрактининг яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди ва натижалар меъёрий ҳужжатда ўз аксини топди.

5. «Mekriten» мойли экстракти тўлиқ клиник синовлардан ўтказилди ва унинг «Левомеколь», «Синтомицин линименти» дори воситалари билан бир хил таъсир самарадорлигига эга эканлиги исботланди ҳамда ЎзР тиббиёт амалиётида кенг қўллашга рухсат этилди.

6. МЧЖ «SORB-TEH» корхонаси билан ҳамкорликда саноат-тажриба регламенти ишлаб чиқилди ва тасдиқланди (ТСР 10241916-10-15). Корхона фармакопея мақоласи лойиҳаси тузилиб тасдиқланди (КФМ 42 Уз-15745533-0008-2019).

7. Саримсоқ пиёз асосида олинган дори воситаси яллиғланишга ва эхинококкоз касалликларини даволашда дори воситаси учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинди (IAP 05789, 07.03.2019 й.).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSC.27.06.2017.FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**МУХИТДИНОВ АБРОР АБДУРАЗЗАКОВИЧ**

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ  
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

**15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ НАУКАМ**

**Ташкент – 2019**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.PhD/Far20.**

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** **Олимов Немат Каюмович**  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Комилов Хожиасрор Масудович**  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Бобоев Исомиддин Давронович**  
доктор химических наук, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:** **Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт им. А.Султанова**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSC.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz)).

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

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.).

**И.И. Алимджанов**

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

**Ё.С. Кариева**

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

**Ф.Ф. Урманова**

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире наряду с достижениями, достигнутыми в области создания синтетических лекарственных средств в разработке новых лекарственных средств на основе отечественных лекарственных растений и внедрение их в медицинскую практику является актуальным. На сегодняшний день в мире 40% фармацевтических препаратов разрабатываются на основе лекарственных растений. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ближайшее время ожидается увеличение этого показателя до 60%. В связи с этим, разработка препаратов противовоспалительного действия на основе отечественного растительного сырья имеет важное значение.

На сегодняшний день, в связи с широким распространением заболеваний, сопровождающихся инфекционным воспалением слизистых оболочек, уха, горла, носа, проводятся научные исследования по стандартизации лекарственных средств, применяемых при лечении данных патологий. При этом необходимо создание современных лекарственных средств на основе отечественного лекарственного сырья для лечения заболеваний, сопровождающихся гнойным процессом, обладающим антибактериальным, противовоспалительным действием для быстрого и безопасного заживления тканей после хирургической практики, изучение их безопасности, разработке методов стандартизации и внедрение их в практику

В республике достигаются научные и практические результаты в решении вопросов по развитию фармацевтической промышленности, в разработке новых оригинальных препаратов и их стандартизации. В четвертом направлении Стратегии действий по по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан на период 2017-2021 гг. определены важные социальные задачи по «развитию фармацевтической промышленности, по улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами»<sup>2</sup>. В этой связи насыщение рынка лекарственных средств высококачественными препаратами, производимыми на отечественных предприятиях, а также производство эффективной фармацевтической продукции имеет важное значение в качестве приоритетного направления.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-2647 от 31 октября 2017 года «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» и УП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также указом УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

управления фармацевтической отраслью» а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** Особого внимания заслуживают научные исследования по изучению противовоспалительного действия лекарственных растений, проведенные такими учеными республики как Х.Х. Холматов, Х.У. Алиев, С.Н. Аминов, З.А. Назарова, Х.М. Юнусова, Ф.Ф. Урманова, Х.М. Комилов, Н.К. Олимов и Ё.С. Кариева. Наряду с этим, большого внимания заслуживают научные исследования И.К. Азизова и Ш.Ш. Сагдуллаева по разработке масляных экстрактов противовоспалительного действия на основе лекарственных растений.

С мировым масштабе достойны внимания научные работы, проведенные Yoshida H., Katsuzaki H., O'Hara M.A., Rahman K., Takayoshi Hibi, Mutsch-Eckner M., Krest I. по получению масляных экстрактов чеснока и созданию на их основе противовоспалительных лекарственных средств. А в странах содружества ведется плодотворная деятельность со стороны А.Н. Шикова, В.Г. Макарова, О.Н. Пожарицкой, С.Л. Грицко, В.Е. Рыженкова, А.А. Чахировой, М.Н. Дадашева, Э.Ф. Степановой, О.В. Чечета, Л.В. Коваленко, С.В. Тарасовым.

В данной диссертационной работе впервые на основе отечественного сырья – чеснока (*Allium sativum* L.) вида «Южно-фиолетовый» разработана технология получения масляного экстракта «Mekriten» противовоспалительного действия, проведена его стандартизация, путем изучения фармакологических свойств и его безвредности, препарат рекомендован в медицинскую практику.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений», а также научно-исследовательской работы в рамках И-СС-2014-8 «Освоение технологии производства и внедрение в медицинскую практику лекарственного средства «Mekriten» противовоспалительного и противоглистного действия.

**Целью исследования** является получение масляного экстракта отечественного лекарственного растения чеснока (*Allium sativum* L.) сорта «Южно-фиолетовый» и разработка методов его стандартизации.

**Задачи исследования:**

определение динамики накопления серосодержащих органических соединений в составе сырья чеснока (*Allium sativum* L.) сорта «Южно-

фиолетовый»);

определение физических и химических констант предлагаемого масляного экстракта «Mekriten»;

разработка норма качества и показателей стандартизации предлагаемого масляного экстракта, проведение доклинических фармакологических исследований;

разработка современных методов качественного и количественного анализа биологически активных веществ, содержащихся в предлагаемом масляном экстракте;

валидация разработанных методов анализа;

установление условий хранения и сроков годности предлагаемого масляного экстракта;

подготовка нормативных документов для получения разрешения на применение в медицине и производство предлагаемого противовоспалительного лекарственного средства и предоставление в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз.

**Объектом исследования** выбран масляный экстракт «Mekriten», полученный на основе чеснока (*Allium sativum L.*) сорта «Южно-фиолетовый», выращенного в Ташкентской области.

**Предметом исследования** был качественный и количественный анализ основных биологически активных веществ, содержащихся в масляном экстракте «Mekriten», полученного на основе отечественного сырья, валидация методов анализа и определение срока его годности.

**Методы исследования.** В исследованиях использованы физические, физико-химические и фармакологические методы. Стандартизация масляного экстракта проведена согласно требованиям ГФ XI и при стандартизации использованы методы газо-жидкостной хроматографии, спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, рефрактометрия. Для статистической обработки результатов использован критерий Стьюдента.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определена динамика накопления серосодержащих органических соединений в составе сырья чеснока (*Allium sativum L.*) сорта «Южно-фиолетовый», выращенного в Ташкентской области;

разработаны числовые показатели, характеризующие качество и подлинность масляного экстракта, методы контроля его качества и стандартизации;

в масляном экстракте «Mekriten» методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии идентифицировано вещество пиридол, образующееся в процессе экстракции и для его количественного определения разработан метод ВЭЖХ;

оценены валидационные показатели разработанных методов анализа;

анализ аминокислотного состава и состава жирных кислот, элементный анализ лекарственного средства «Mekriten» проведен современными методами, определены условия хранения и сроки годности, обеспечивающие его стабильность.

Изучена специфическая активность и фармакотоксикологические свойства оригинального лекарственного средства «Mekriten».

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

методом естественного хранения определен срок хранения лекарственного средства «Mekriten»;

разработаны опытно-промышленный регламент и нормативная документация на лекарственный препарат «Mekriten».

**Достоверность результатов исследования.** Степень достоверности полученных результатов определяется использованием современных физических, физико-химических, фармакологических, клинических и статистических методов, а также апробацией их в опытно-промышленных условиях.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в разработке методов контроля и стандартизации противовоспалительного масляного экстракта «Mekriten» на основе местного лекарственного растительного сырья - чеснока (*Allium sativum L.*) сорта «Южно-фиолетовый».

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке и утверждении опытно-промышленного регламента в сотрудничестве с ООО «SORB-ТЕН» для производства масляных экстрактов «Mekriten» и фармакопейной статьи утвержденный ГУПом МЗ РУз «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» расширит ассортимент импортозамещающих препаратов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке и утверждении опытно-промышленного регламента на производство масляного экстракта «Mekriten» совместно с ООО «SORB-ТЕН», а также тем, что на данный препарат ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз утверждена фармакопейная статья предприятия, что послужит расширению ассортимента импортозамещающих препаратов.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов, полученных при стандартизации противовоспалительного лекарственного средства, полученного из растительного сырья:

получен патент Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на противовоспалительное средство на основе чеснока (IAP 05789 от 07.03.2019). В результате получена возможность разработки лекарственного средства, позволяющего заменить

противовоспалительные лекарственные средства, импортируемые из-за рубежа;

утверждена фармакопейная статья предприятия на масляный экстракт «Mekriten» (ФСП 42-Уз-15745533-0008-2019) Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники». Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия дало возможность получения противовоспалительного лекарственного средства;

зарегистрирован масляный экстракт «Mekriten» Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (свидетельство №14/133/19). Регистрация данного препарата предоставит возможность его производства отечественными предприятиями;

разработан и утвержден совместно с ООО «SORB-ТЕН» опытно-промышленный регламент (ОПР 10241916-10-15) на технологию производства масляного экстракта чеснока («Mekriten»). Утверждения данного регламента обеспечит разработку и регистрацию в установленном порядке нормативных документов на противовоспалительный масляный экстракт.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования обсуждены на 12 научно-практических конференциях, в том числе 4 международных и 8 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 1 патент, 9 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 8 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, охарактеризованы цели и задачи, объект и предметы исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследования, опубликованных в работах и в структуре диссертации.

Первая глава диссертации, названная «Серосодержащиеся соединения, содержащиеся в чесноке, их структура и свойства» посвящена обзору литературы, содержит сведения о серосодержащих соединениях чеснока, их структуре и свойствах. Обзор литературы освещает лекарственные препараты на основе чеснока, получаемые в нашей стране и зарубежом, а также сегодняшнее состояние и перспективы производства масляных экстрактов отечественной фармацевтической промышленностью.

Во второй главе диссертации, названной «Методы оценки сырья и лекарственных средств выбранных для исследования», приведены сведения об основных и вспомогательных веществах, приборах и оборудовании, использованных в исследованиях, а также результаты микроскопического изучения сырья, определения динамики накопления биологически активных веществ в сырье.

В результате микроскопического анализа сырья чеснока (*Allium sativum* L.) сорта «Южно-фиолетовый» определены его основные анатомо-диагностические признаки, необходимые при стандартизации сырья.

При определении динамики накопления биологически активных веществ в составе сырья время созревания чеснока было изучено путём деления в среднем на 4 этапа, на каждом этапе созревания были приготовлены образцы для анализа (рис.1). Подготовленные образцы были проанализированы СФ методом. Метод анализа полностью приведен в диссертации. Полученные результаты представлены в таблице 1.

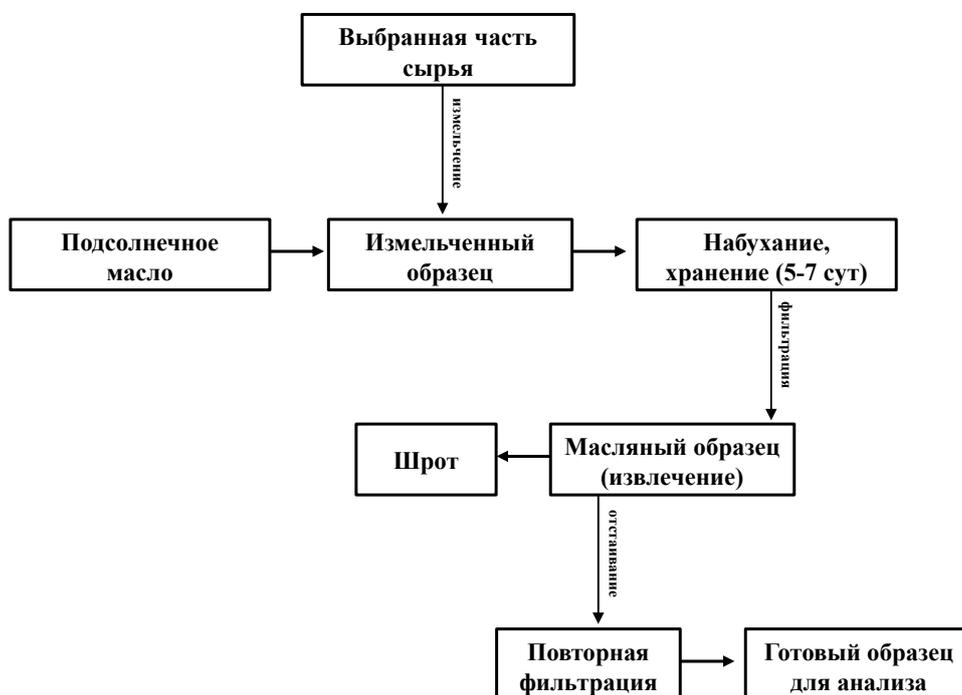


Рис.1. Схема подготовки образца для анализа из сырья

В ходе исследований научно доказано, что серосодержащие органические соединения первоначально накапливаются в надземной части (листьях) растения, а с приближением периода созревания эти соединения из листьев переходят в подземную часть и накапливаются в дольках.

Таблица 1

**Количество накопленных серосодержащих органических соединений в сырье\***

Этапы созревания (время)	Надземная часть (листья)	Подземная часть (дольки)
	Количественное содержание серы** (мг)	
I этап (март)	0,1862	0,0611
II этап (апрель)	0,1304	0,1148
III этап (май)	0,0714	0,2037
IV этап (в период созревания, июнь)	0,0492	0,2513

\* - В эксперименте использовалось сырье, заготовленное в Ташкентской области в 2016 -2018 годах.

\*\* - среднее значение 5-ти определений (относительная ошибка не превышает 2%)

В третьей главе диссертации, названной «**Технология получения масляного экстракта «Mekriten»**», на основании изучения факторов, влияющих на процесс экстракции, приведены результаты исследований по разработке оптимальной технологии получения масляного экстракта в лабораторных и промышленных условиях.

*Изучение факторов, влияющих на процесс экстракции при получении масляного экстракта.* В исследованиях были изучены основные факторы, влияющие на процесс экстракции: влияние соотношений температуры и времени. Для определения количества биологически активных веществ использовали СФ метод. Метод анализа полностью изложен в диссертации. Исследования по получению масляного экстракта были проведены совместно с заведующей кафедрой технологии лекарственных форм Ташфарми, д.ф.н., профессором Ё.С.Кариевой и со специалистами-технологами ООО «SORB-ТЕН» и результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты изучения факторов, влияющих на процесс экстракции\***

№ опыта	Соотношение сырья и экстрагента	Количественное содержание серы (мг)**	Температура экстракции	Количественное содержание серы (мг)**	Продолжительность экстракция	Количественное содержание серы (мг)**
1	1 : 1	0,2315	15°C	0,2015	5 дней	0,2215
2	1 : 2	0,2517	20°C	0,2484	7 дней	0,2558
3	1 : 5	0,2457	25°C	0,2521	10 дней	0,2517
4	1 : 10	0,1851	30°C	0,2386	14 дней	0,2509
5	1 : 20	0,1669	35°C	0,2294	20 дней	0,2506
6	1 : 50	0,1249	40°C	0,2163	30 дней	0,2512

\* - среднее значение 5-ти определений (относительная ошибка не превышает 2%)

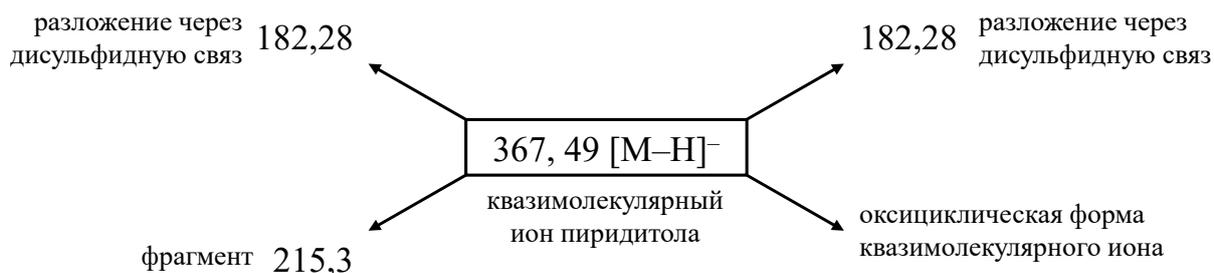
\*\* - после перевода в неорганическую серу.

В результате исследований по изучению факторов, влияющих на процесс экстракции, была разработана научно-обоснованная оптимальная технология получения масляного экстракта. Согласно данной технологии, чеснок был очищен от шелухи и измельчен. Полученная масса была взвешена на весах, тщательно перемешена с подсолнечным маслом в соотношении 1:2, перенесена в тару из цветного стекла, плотно укупорена и

оставлена на 7 дней в темном месте при 25°C для экстракции, при постоянным перемешивании через каждые 2 дня. На 7-ой день масляное извлечение было профильтровано и оставлено на 2 дня; после выпадения в осадок балластных веществ, масляное извлечение было повторно профильтровано. В результате был получен масляный экстракт чеснока технология, которого была освоена в ООО «SORB-ТЕН». Масляный экстракт чеснока был условно назван – «Mekriten».

В четвертой главе диссертации, названной «Изучение химического состава масляного экстракта «Mekriten» приведены результаты идентификации соединения пиридитол, количественного содержания микро- и макроэлементов, жирных кислот и аминокислот в составе масляного экстракта.

Впервые был разработан аналитический метод *идентификации соединения пиридитол в составе масляного экстракта «Mekriten»* с использованием прибора высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии ВЭЖХ-МС (Ultimate 3000, Thermo Fisher Scientific, HPLC «Agilent-1200», США). Точность и надежность метода анализа подтверждена масс-спектрометрической фрагментацией пиридитола (рис.2).



**Рис.2. Масс-спектрометрическое разложение молекул пиридитола**

Пиридитол в своей молекуле имеет один дисульфидный «мостик», его молекулярная масса равна 368,473. Масс-спектрометрическое разложение молекулы пиридитола показало, что помимо основного квазимолекулярного иона  $m/z$  367,49 [M-N]<sup>-</sup>, образуется молекулярный ион соответствующий пиридиновой части молекулы  $m/z$  182,28.

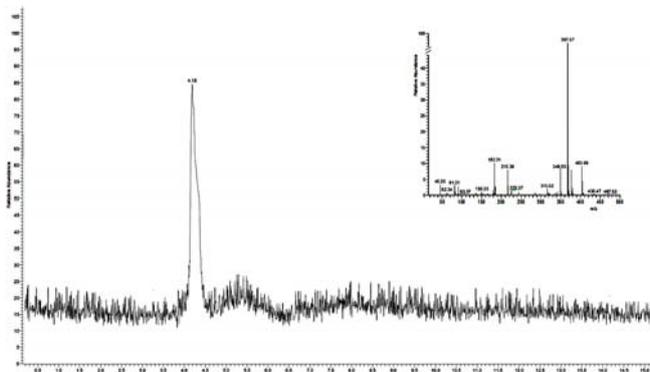


Рис.3. Хроматограмма стандартного образца пиридитола, полученного путем детектирования выбранного иона -  $m/z$  367 (максимальное время удерживания пика МС/МС во внутреннем пространстве - 4,18 мин)

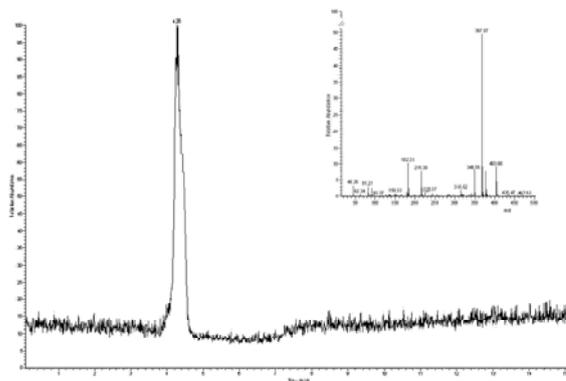


Рис.4. Хроматограмма масляного экстракта «Mekriten», полученного путем детектирования выбранного иона -  $m/z$  367 (время удерживания пика МС/МС в колонках - 4,26 мин)

Также, с распадом одной молекулы воды наблюдался молекулярный ион  $m/z$  349,5, соответствующий оксидической форме молекулярного иона пиридитола. На рисунках 4 и 5 приведены хроматограммы, полученные посредством детектированием выбранного иона -  $m/z$  367 (рис.3,4).

Таким образом, в результате изучения масс-спектрометрического разложения масляного экстракта и стандартного вещества пиридитол методом ВЭЖХ-МС научно доказано образование соединения пиридитол при получения масляного экстракта «Mekriten», т.е. в процессе экстракции.

*Определение микро- и макроэлементов в составе масляного экстракта «Mekriten».* Элементный анализ препарата был проведен на индуктивно-связанном плазменном масс-спектрометре ISP-MS. Экспериментальная часть исследования полностью описана в диссертации. Установлено, что в составе масляного экстракта преобладают такие макроэлементы, как Ca, Mg, K, Na, а из микроэлементов - Se, Cr, Cd. Тяжелые металлы не превышали допустимого предела (СанПин 2.3.2.1078-01).

*Определение жирных кислот в составе масляного экстракта «Mekriten».* Для определения жирных кислот препарат предварительно был очищен от липидов, был подвергнут гидролизу, а полученные жирные кислоты перевели в метиловые эфиры и анализированы были на газожидкостном хроматографе «Chrom-5» с плазменно-ионизационным детектором. Результаты анализа были сравнены относительно экстрагента - подсолнечного масла и представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Состав жирных кислот масляного экстракта «Mekriten»**

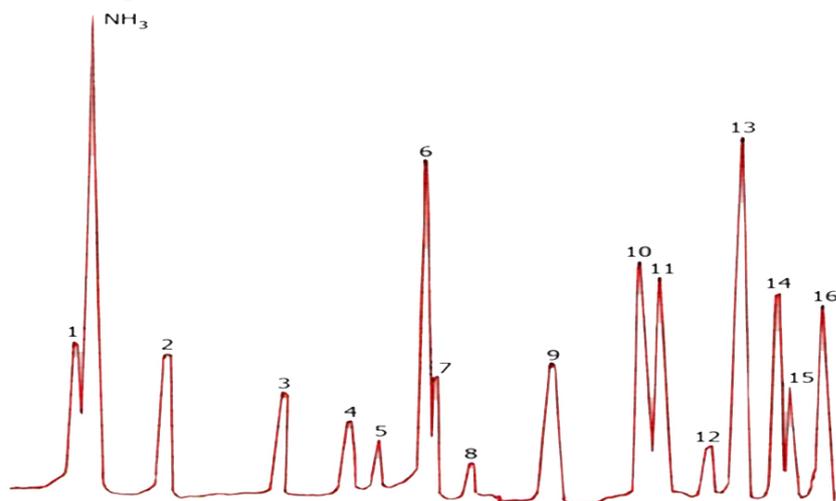
Жирные кислоты (тривиальное название)	Число атомов углерода : двойные связи	Экстрагент (подсолнечное масло)	Масляный экстракт «Mekriten»
Каприн	10:0	-	0,2
Лаурин	12:0	-	0,2
Миристин	14:0	0,1	0,5
Тетрадецан	14:1	-	0,1
Пальмитин	16:0	7,1	6,1
Стеарин	18:0	0,9	0,2
Олеин	18:1	19,8	27,3
Линол	18:2	71,8	65,3
Арахин	20:0	0,3	0,1
Σ количество насыщенных жирных кислот*		8,4	7,3
Σ количество ненасыщенных жирных кислот *		<b>91,6</b>	<b>92,7</b>

\* - приведено среднее значение 5-ти определений (относительная ошибка не превышает 2%)

По результатам анализа было установлено наличие 9-ти жирных кислот в составе масляного экстракта. В составе препарата из ненасыщенных жирных кислот преобладает линолевая кислота (65,3), которая стимулирует деятельность головного мозга, печени, почек, сердца, органов кровообращения и мышц в организме. Олеиновая кислота являясь источником энергии организма, содержится в составе масляного экстракта в

количестве 27,3. Полученные результаты показали, что масляный экстракт «Mekriten» эффективен также по содержанию ненасыщенных жирных кислот.

*Определение аминокислот в составе масляного экстракта «Mekriten».* Аминокислоты в составе масляного экстракта определяли с помощью аминокислотного анализатора «Amino-Acid Analyzer T 339» (Microtechna Pracul, Чехословакия). Анализ проводили в стандартных условиях, используемых для разделения гидролизатов белка. Первоначально препарат обезжирили с помощью смеси хлороформ:водный метанол, затем полученный экстракт упаривали (сгущали) на роторном испарителе и подвергали гидролизу под вакуумом при 110°C в течение 24 часов в кислой среде с использованием 5,7 М HCl. Гидролиз проводили в термостойких ампулах, прокачивая воздух через проточный водяной насос. Далее полученный гидролизат выпаривали (сгущали) на роторном испарителе и анализировали, промыв 3 раза очищенной водой (рис.5). В результате анализа установлено, что общее содержание аминокислот в масляном экстракте составило в среднем 1,027%.



**Рис.5. Хроматограмма аминокислот препарата «Mekriten»:**

1-аргинин; 2-лизин; 3-гистидин; 4-фенилаланин; 5-тирозин; 6-лейцин; 7-изолейцин; 8-метионин; 9-валин; 10-аланин; 11-глицин; 12-пролин; 13-глутаминовая кислота; 14-серин; 15-треонин; 16-аспарагиновая кислота

В эксперименте препарат «Mekriten» оказался сбалансированным по составу аминокислот и содержит всего 16 аминокислот. Количество незаменимых аминокислот составило 7, а полузаменимых - 2. Аминокислоты в составе препарата по количественному содержанию в % располагаются в следующем порядке (*nmol*): Glu(0,197)> Arg(0,131)> Leu(0,118)> Asp(0,074)> Val(0,066)> Ala(0,06)> Gly(0,056)> Pro(0,054)> Ser(0,045)> Ile(0,042)> Thr(0,041)> Tyr(0,036)> Phe(0,036)> His(0,032)> Lis(0,026)> Met(0,013). По результатам анализа можно сделать вывод, что содержание в больших количествах глутамина, аргинина, лейцина, аспарагина, валина и аланина в составе в масляного экстракта обуславливают его противовоспалительную фармакологическую активность.

В пятой главе диссертации, названной «**Контроль качества и стандартизация масляного экстракта “Mekriten”**» приведены результаты установления физических и химических констант масляного экстракта, установления подлинности серосодержащих органических соединений, анализ их количественного содержания физико-химическими методами, валидации разработанных методов количественного анализа, определения микробиологической чистоты, установления стабильности и срока годности, доклинических и клинических исследований.

*Определение физических и химических констант масляного экстракта «Mekriten».* Определение растворимости, кислотного числа, числа омыления, эфирного числа, йодного числа масляного экстракта проводили согласно требованиям ГФ. Число рефракции масляного экстракта определяли с использованием прибора LEICA Abbe Mark II № 10481 (Германия), а плотность с помощью прибора - DE40 Density Meter (Швейцария) (табл.4).

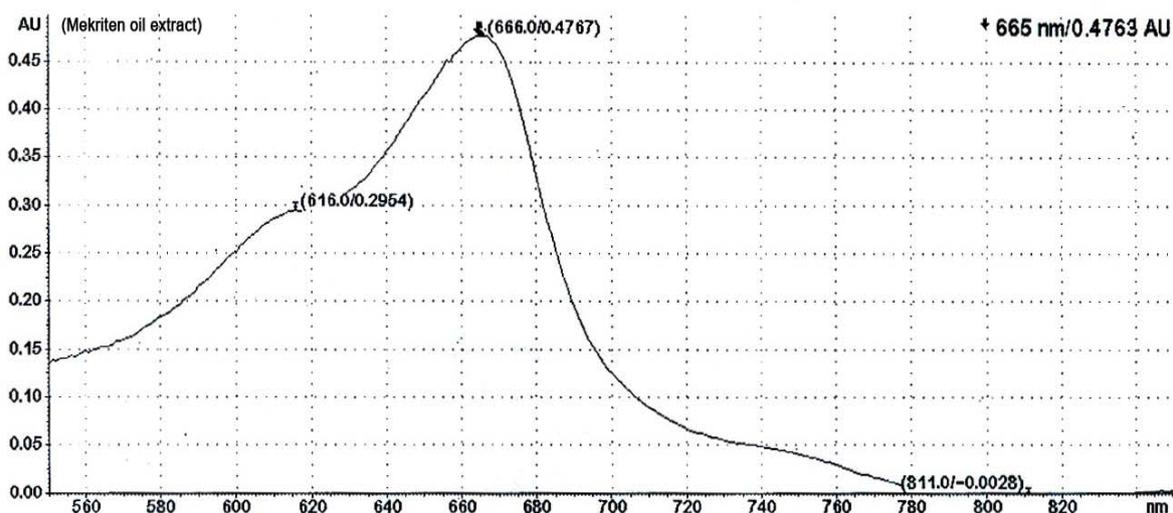
Таблица 4

**Результаты определения качественных показателей масляного экстракта «Mekriten»**

№	Показатели	Требования по нормативному документу (НД)	Соответствие НД
1.	Описание	Маслянистая жидкость светло-бурого цвета, со специфическим чесночным запахом и вкусом	Соответствует
2.	Растворимость	Легко растворим в бензоле, гексане, диэтиловом эфире, изопропиловом спирте. Растворим в ацетонитриле, хлороформе, этиловом спирте. В воде практически не растворим	Соответствует
3.	Кислотное число	Количество КОН не более 1,45 мг	1,41
4.	Число омыления	КОН 130-190 мг	140,4
5.	Эфирное число	175,0	172,2
6.	Число рефракции	1,350-1,450	1,3792
7.	Плотность, г/см <sup>3</sup>	0,9130-0,9245	0,9142
8.	Посторонние примеси	Не должно наблюдаться помутнения при добавлении к 1 мл масляного экстракта 10 мл 5% раствора калия гидроксида в 95% этиловом спирте	Помутнения не наблюдалось
9.	Подлинность	Качественная реакция на органические сульфиды	Соответствует
10.	Количественное содержание серосодержащих органических соединений, %	0,25-0,28	0,259
11.	Микробиологическая чистота	Статья ГФ XI «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» и Изменения №2 от 29.10.2001 года, категория 3Б	Соответствует

*Подлинность.* При установлении подлинности масляного экстракта была использована качественная реакция на органические сульфиды. При анализе в пробирку помещали 1 мл масляного экстракта и добавляли 5 мл конц. азотной кислоты, перемешивали в течение 5 секунд и оставляли до расслоения (1-2 мин). После разделения фаз верхний масляный слой окрасился в красно-коричневый, а нижний слой азотной кислоты окрасился в желтый, а затем в желто-зеленый цвет (качественная реакция на меркаптаны).

*Количественное определение (метод СФ).* Количественное содержание серосодержащих органических соединений в составе масляного экстракта определяли спектрофотометрическим методом совместно с профессором С.Н. Аминовым. В ходе проведения анализа серосодержащие органические соединения в составе масляного экстракта подвергали минерализации натрия цинкатом при температуре 200°C, переводили в сульфид цинка. Затем воздействуя сернокислыми 1 моль/л растворами п-амино-N,N-диметиланилина и железозамещенных квасцов, получали N,N,N',N'-тетраметилтионин. Данное соединение дало максимумы поглощения при длинах волн 616±2 и 665±2 нм (рис.6).



**Рис.6. Спектры светопоглощения, полученные путем перевода серосодержащих органических соединений масляного экстракта «Mekriten» в N,N,N',N' – тетраметилтионин**

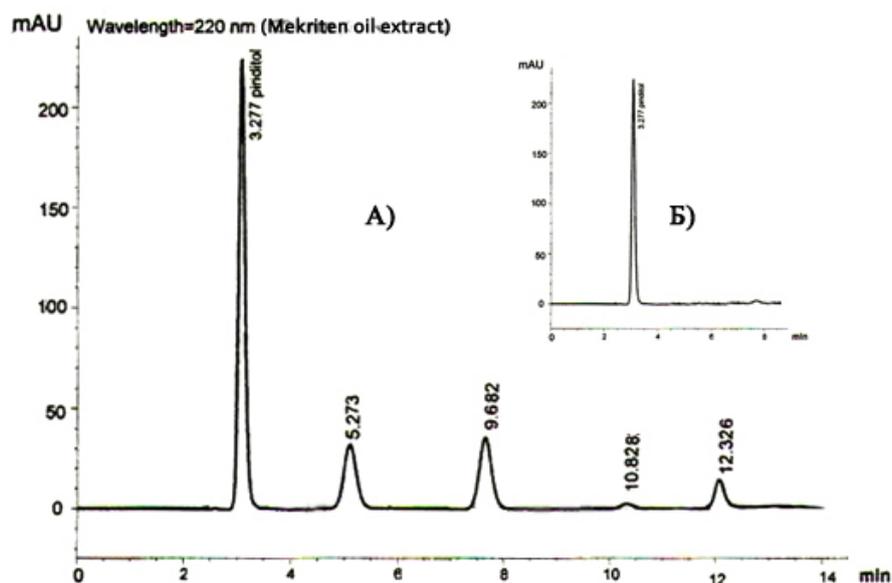
Поскольку второй пик на спектре отличался высотой и точностью, количественный анализ был проведен при длине волны 665 нм. В качестве стандартного образца использовали цистеин гидрохлорид. Экспериментальная часть количественного анализа подробно изложена в диссертации. Полученные результаты приведены в таблице 5.

**Количественное содержание серосодержащих органических соединений  
в масляном экстракте «Mekriten»**

№	Навеска, мл	Оптическая плотность испытуемого раствора	Количество серы, мг	Метрологическая характеристика
1	2	0,5282	0,253	$\bar{X} = 0,259; F = 4;$ $S^2 = 0,000026; S = 0,005;$ $T(95\%,4) = 2,78;$ $\Delta X = 0,0139; \bar{\Delta X} = 0,0062;$ $\varepsilon = 5,37\%; \bar{\varepsilon} = 2,39\%;$
2	2	0,5361	0,256	
3	2	0,5439	0,258	
4	2	0,5692	0,262	
5	2	0,5701	0,266	

Было установлено, что содержание серосодержащих органических соединений в масляном экстракте «Mekriten» составляет в среднем 0,2642 мг/мл.

*Количественное определение (метод ВЭЖХ).* В эксперименте было определено количественное содержание серосодержащих органических соединений в препарате с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent-1200» (США). Экспериментальная часть количественного анализа подробно описана в диссертации. Хроматограмма масляного экстракта приведена на рис.7.



**Рис.7. Хроматограммы масляного экстракта «Mekriten» (А) и стандартного вещества пиридитол (Б)**

На ВЭЖХ время удерживания пиридитола составило 3,77 минут. Также на хроматограмме имеются 4 пика соединений дисульфидной природы. По относительному времени удерживания в данной группе были

идентифицированы аджоен и его производные и относительное время их удерживания находилось в пределах от 5,2 до 12,3 мин. Относительное время удерживания аджоена и его производных было рассчитано по отношению к пиридитолу. Результаты проведенного исследования приведены в таблице 6.

Таблица 6

**Количество дисульфидов в составе масляного экстракта «Mekriten»**

№	Навеска, мл	Полученные результаты, %	Метрологическая характеристика
1.	5 мл	0,337	$\bar{X} = 0,3446$ ; $F = 4$ ; $S^2 = 0,000041$ ; $S = 0,0064$ ; $T(95\%,4) = 2,78$ ; $\Delta X = 0,0179$ ; $\bar{\Delta X} = 0,008$ ; $\varepsilon = 5,18\%$ ; $\bar{\varepsilon} = 2,32\%$ ;
2.	5 мл	0,339	
3.	5 мл	0,346	
4.	5 мл	0,349	
5.	5 мл	0,352	

По результатам исследований установлено, что содержание дисульфидов в масляном экстракте составляет в среднем 0,34%.

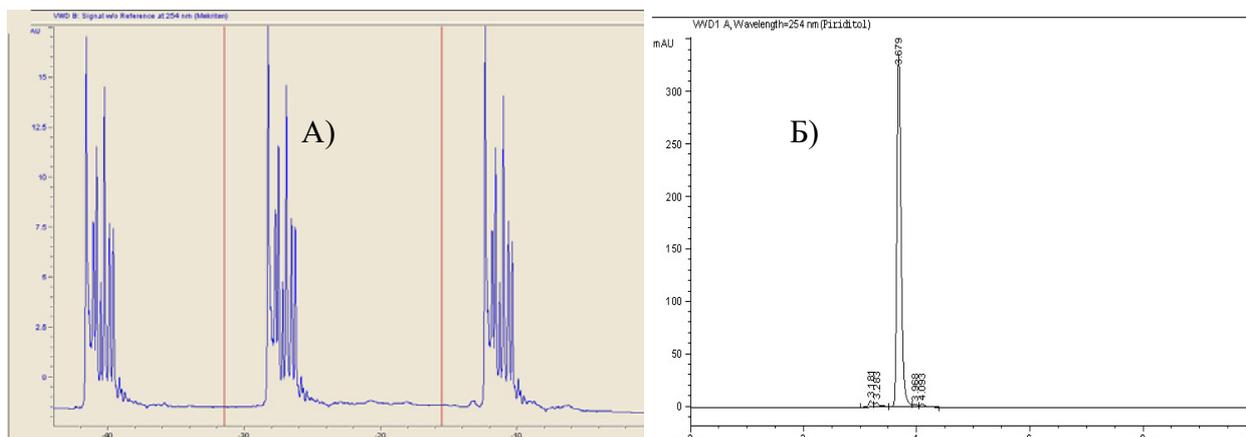
*Определение количественного содержания пиридитола в составе масляного экстракта «Mekriten» методом ВЭЖХ.* Исследования были проведены с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent-1200» (США).

*Экспериментальная часть.* Серосодержащие органические соединения в масляном экстракте «Mekriten» были экстрагированы 3-х кратной экстракцией 96% этиловым спиртом в соотношении 1:10. В каждом процессе с помощью делительной воронки спиртовая фаза была отделена от масляной фазы и выпарена в роторном испарителе до получения 5-7 мл остатка. Из остатка был отобран 1 мл образца и разбавлен ацетонитрилом до 100 мл. Полученный раствор был подвергнут анализу методом ВЭЖХ. В качестве стандартного образца был использован пиридитол (Sigma, США).

*Приготовление рабочего испытуемого образца (РИО) масляного экстракта «Mekriten».* 5,0 мл препарата трижды экстрагировали в плоскодонной колбе 96% этиловым спиртом по 30 мл каждый раз. Перемешивали в делительной воронке при интенсивном встряхивании в течение 1 минуты и оставляли до полного разделения фаз; спиртовые фракции отделяли от масляной. Процесс повторяли трижды, отделенные спиртовые фракции были объединены в мерную колбу вместимостью 100 мл, объем раствора доводили до метки 96% этиловым спиртом (раствор А). Отбирали 1,0 мл раствора А и разбавляли его 9 мл ацетонитрила (0,5%).

*Приготовление рабочего стандартного образца (РСО) пиридитола.* 100,0 мг (точная навеска) стандартного вещества пиридитола растворяли в 96% этиловом спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл (раствор А). Отбирали 1,0 мл раствора А и разбавляли его 9 мл ацетонитрила (0,1 мг/мл).

С целью определения оптимальных условий анализа проводили в нескольких системах элюентов и длинах волн и в качестве оптимальных условий выбрали систему ацетатный буфер (рН 3-3,2):ацетонитрил (98:2) и длину волны 254 нм. В выбранной системе в хроматограф трижды по 5 мкл вводили стандартный образец и анализировали время его удерживания в колонке в данной системе как в качественном, так и в количественном (по площади пика) отношении (рис.8).



**Рис.8. Хроматограммы масляного экстракта «Mekriten» (А) и рабочего стандартного образца пиридитола (Б)**

Количество пиридитола, содержащегося в лекарственном средстве, рассчитывали путем сравнения площадей пиков рабочего стандартного образца (РСО) пиридитола и рабочего испытуемого образца (РИО), выделенного из масляного экстракта. Правильность выбранного метода была доказана повторяемостью результатов при 4-5 кратном повторном хроматографировании и расчетом их среднего значения. Разница между каждым из анализов, не превышающая  $\pm 0,01\%$  также свидетельствует о правильности разработанного метода. Полученные данные хроматограммы представлены на рисунке 8.

Расчеты проводили по следующей формуле:

$$X\% = \frac{S_{РИО} \cdot 10 \cdot a_{см} \cdot 100}{S_{РСО} \cdot 10 \cdot 10 \cdot a_{мэ}} = \frac{S_{РИО} \cdot a_{см} \cdot 100}{S_{РСО} \cdot 10 \cdot a_{мэ}},$$

где,  $S_{РИО}$  – площадь пика рабочего испытуемого образца масляного экстракта;

$S_{РСО}$  – площадь пика рабочего стандартного образца пиридитола;

$a_{см}$  – масса стандартного образца;

$a_{мэ}$  – навеска масляного экстракта, мл.

Полученные результаты приведены в таблице 7.

Посредством математико-статистической обработки результатов количественного анализа установлено, что содержание соединения

пиридитол, образующегося в процессе экстракции в составе масляного экстракта «Mekriten», составляет в среднем 0,01%, а относительная погрешность проведенных экспериментов составляет в среднем 1,62%.

Таблица 7

**Результаты количественного анализа пиридитола в составе масляного экстракта «Mekriten» методом ВЭЖХ**

Номер опыта	Объем препарата, взятого для анализа (мл)	Полученные результаты	Метрологическая характеристика
1	5,0 мл	0,0099	$\bar{X} = 0,01; F = 4;$ $S^2 = 0,17 \cdot 10^{-7}; S = 0,00013;$ $T(95\%,4) = 2,78;$ $\Delta X = 0,362 \cdot 10^{-3}; \bar{\Delta X} = 0,162 \cdot 10^{-3};$ $\varepsilon = 3,61\%; \bar{\varepsilon} = 1,62\%;$
2	5,0 мл	0,0099	
3	5,0 мл	0,010	
4	5,0 мл	0,0101	
5	5,0 мл	0,0102	

*Валидация разработанных методов количественного определения - СФ и ВЭЖХ.* Проведена валидация методов количественного анализа серосодержащих органических соединений, разработанных для стандартизации масляного экстракта, по точности, воспроизводимости, линейности, правильности и чувствительности. Процесс валидации был осуществлен на образцах препарата согласно установленным требованиям. Статистический анализ полученных данных экспериментов был проведен с помощью программы *Microsoft Office Excel 2010*.

Микробиологическая чистота препарата изучена в соответствии со статьей «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» ГФ XI и Изменений №2 от 29.10.2001 г., категория ЗБ «Лекарственные средства из субстанций природного происхождения». По результатам анализа препарат соответствовал требованиям НД.

*Установление стабильности и срока годности масляного экстракта «Mekriten».* При установлении стабильности и сроков годности препарата использован метод естественного хранения. Согласно результатам экспериментов по установлению стабильности и сроков годности масляного экстракта «Mekriten» установлено, что при хранении препарата в течение 2 лет в естественных условиях никаких изменений не наблюдалось и препарат соответствовал требованиям к показателям качества, приведенным в НД. Срок годности масляного экстракта «Mekriten» составил 2 года.

Антимикробная активность масляного экстракта изучена в лаборатории НИИ «Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний» МЗ РУз. В эксперименте препарат проявил сильное антимикробное действие как в отношении грамотрицательных, так и в отношении грамположительных бактерий.

Изучены острая токсичность, противовоспалительная активность, кумулятивное свойство, влияние на иммунную систему, антиульцерогенная активность, влияние на артериальное давление и дыхание, на поверхность пораженной кожи, местно раздражающее действие, аллергическое свойство, влияние на ЦНС и диурез, а также антиоксидантное действие масляного экстракта «Mekriten». Препарат во всех фармакологических исследованиях показал положительные результаты.

В клинических исследованиях эффективность и усвояемость масляного экстракта «Mekriten» были изучены в сравнении с препаратами «Левомеколь» («Нижфарм», Россия) и «Линимент синтомицина» («Зеленая дубрава», Россия). Ранозаживляющее и противовоспалительное свойства препарата после хирургического вмешательства в полости носа больных были высоко оценены и препарат разрешен для широкого применения в медицинской практике РУз (протокол заседания фармакологического комитета №19 от 21.11.2019 года).

## **ВЫВОДЫ**

1. Впервые с целью выбора объекта исследования изучена динамика накопления серосодержащих органических соединений в составе чеснока. В связи с тем, что содержание серосодержащих соединений имеет максимальное значение в период созревания плодов растения, рекомендовано пользоваться сырьём, собранным в этот период.

2. Проведено фитохимическое изучение биологически активных соединений масляного экстракта «Mekriten», наличие пиридитола в препарате установлено хромато-масс-спектрометрическим методом. Разработаны спектрофотометрический метод и методы ВЭЖХ для определения серосодержащих соединений.

3. Жирные кислоты, входящие в состав рекомендуемого масляного экстракта, изучены в сравнении с экстрагентом методом газовой хроматографии. Были определены макро- и микроэлементный, а также аминокислотный состав препарата, они предложены в качестве нормирующих показателей при стандартизации масляного экстракта.

4. Стабильность препарата изучена методом естественного хранения. Установлены условия хранения, срок годности масляного экстракта «Mekriten» установлен 2 года, полученные результаты нашли своё отражение в нормативном документе.

5. Проведены полные клинические испытания масляного экстракта «Mekriten» и доказано, что он проявляет одинаковую эффективность с лекарственными средствами «Левомеколь» и «Линимент синтомицина», а также разрешен для широкого применения в медицинской практике РУз.

6. Совместно с ООО «SORB-ТЕН» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент (ОПР 10241916-10-15). Разработан и утвержден

проект фармакопейной статьи предприятия на масляный экстракт «Mekriten» (ФСП 42 Уз-15745533-0008-2019).

7. Получен патент Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на лекарственное средство на основе чеснока, применяемое в качестве противовоспалительного средства, а также для лечения эхинококкоза (IAP 05789 от 07.03.2019).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.27.06.2017.FAR.32.01  
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE  
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**MUKHITDINOV ABROR ABDURAZZAKOVICH**

**STANDARDIZATION OF AN ANTI-INFLAMMATORY DRUG BASED  
ON HERBAL RAW MATERIALS**

**15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy**

**ABSTRACT OF DOCTOR'S DISSERTATION OF PHILOSOPHY OF  
PHARMACEUTICAL SCIENCES (PhD)**

**Tashkent – 2019**

**The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.3.PhD/Far20.**

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page Scientific council to address ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) and information-educational portal «ZiyoNet» at address ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Scientific adviser:</b>	<b>Olimov Nemat Kayumovich</b> Doctor of pharmaceutical Sciences, professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Komilov Xojiasror Masudovich</b> Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor <b>Bobaev Isomiddin Davronovich</b> Doctor of Chemical sciences, Senior researcher
<b>Leading organization:</b>	<b>Uzbekistan scientific research chemical and pharmaceutical institute named after A.Sultanov</b>

Defense will take place on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 at \_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council number DSc.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz).

Dissertation is available in the Information – resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number \_\_\_\_). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019.  
(mailing report No. \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019).

**I.I. Alimdjanov**  
Chairman of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**Yo.S. Karieva**  
Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmaceutical sciences, professor

**F.F. Urmanova**  
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmaceutical sciences, professor

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

**The aim of the study** is to obtain an oil extract of the domestic medicinal plant of garlic (*Allium sativum* L.) of the species «Southern Violet» and the development of standardization methods.

**The object of the research** is the oil extract «Mekriten» obtained on the basis of garlic (*Allium sativum* L.) of the species «Southern Violet» grown in the Tashkent region.

**The scientific novelty of the research is as follows:**

for the first time, the dynamics of the accumulation of sulfur-containing organic compounds in the composition of the raw materials of garlic (*Allium sativum* L.) of the species «Southern Violet» grown in the Tashkent region was determined;

numerical indicators characterizing the quality and identity of the oil extract, methods of quality control and standardization were developed;

in the oil extract «Mekriten», the substance pyriditol formed during the extraction process was identified by HPLC mass-spectrometry and an HPLC analysis method was developed for its quantitative determination;

validation indicators of the developed analysis methods are evaluated;

analysis of the amino acid composition and composition of fatty acids, elemental analysis of the drug «Mekriten» was carried out by modern methods, storage conditions and shelf life to ensure its stability were established;

the specific activity and pharmacotoxicological properties of the original drug «Mekriten» were proven.

**Implementation of research results.** Based on the scientific results obtained in standardization of an anti-inflammatory drug obtained from plant materials:

a patent of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan (IAP 05789 dated 03/07/2019) was obtained for an anti-inflammatory agent based on garlic. As a result, it was possible to develop a drug that allows replacing anti-inflammatory drugs imported from abroad;

the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Drugs, Medical Devices and Medical Equipment» approved the pharmacopoeial article of the enterprise on the «Mekriten» oil extract (PhAE 42-Uz-15745533-0008-2019) is approved. The approval of this pharmacopoeial article of the enterprise made it possible to obtain an anti-inflammatory drug;

«Mekriten» oil extract is registered by the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Drugs, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (certificate No.14/133/19). Registration of this drug will provide an opportunity for its production by domestic enterprises (extract from the protocol of the Pharmacological Committee No.19 of 11/21/2019);

in cooperation with «SORB-TEH» LLC a pilot industrial regulation (PIR 10241916-10-15) for the production technology of garlic oil extract («Mekriten») was developed and approved. The approval of this regulation will ensure the

development and registration in the prescribed manner of regulatory documents for anti-inflammatory oil extract.

**The structure and volume of dissertation.** The dissertation consists of introduction, five chapters, conclusion, a list of references and annexes. The volume of dissertation is 120 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Алиев Х.У., Аминов С.Н., Олимов Н.К., Абидов А.А., Мухитдинов А.А. О фармакологическом эффекте чесночного масла // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2012. - №1. - С.77-79 (15.00.00., 1.07.2011 й.; №4).
2. Алиев Х.У., Олимов Н.К., Аминов С.Н., Мухитдинов А.А., Азизов Ш.И. Противоязвенная активность чесночного масла при экспериментальных моделях язвы желудка у животных // Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2012. - №2. - С.47-49 (15.00.00., №4).
3. Олимов Н.К., Мухитдинов А.А., Аминов С.Н., Азизов Ш.И., Бердибаева Д.Б. Микроскопическое строение луковичек чеснока сорта «Южный фиолетовый» // Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2013.- №1. - С.29-30 (15.00.00., №4).
4. Мухитдинов А.А., Олимов Н.К., Аминов С.Н. «Mekriten» мойли экстрактининг аминокислоталар таркиби // Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2015.- №3. - С.49-51 (15.00.00., №4).
5. Олимов Н.К., Мухитдинов А.А., Аминов С.Н., Алиев Х.У. Организмнинг иммун тизимига «Mekriten» мойли экстракти препаратининг таъсирини ўрганиш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. - Тошкент, 2015.- №4. - С.72-75 (15.00.00., №4).
6. Мухитдинов А.А., Олимов Н.К., Аминов С.Н., Хайдарова Г.С., Якубов Э.А. «Mekriten» дори препарати клиник синови натижасининг таҳлили // «Инфекция, иммунитет ва фармакология» илмий-амалий журнали.- Тошкент, 2016.- №6. - Б.118-124 (15.00.00., №6).
7. Мухитдинов А.А., Олимов Н.К., Аминов С.Н., Джаббаров К.Д., Хушбаков А.Ч. Оценка эффективности масляного экстракта «Mekriten» после риносептопластики // «Инфекция, иммунитет ва фармакология» илмий-амалий журнали.- Тошкент, 2016.- №6. - Б.124-128 (15.00.00., №6).
8. Mukhitdinov A.A., Olimov N.K., Olimova Sh.M. Comparative clinical study of the effectiveness of Mekriten in patients with chronic suppurative otitis // Turkish journal of pharmaceutical sciences. - Istanbul, 2018.-Vol.15(2). - P.184-189. (RG Journal Impact 0.14; 15.00.00., №5).
9. Олимов Н.К., Мухитдинов А.А., Аминов С.Н., Солиев А.Б., Матчанов А.Д. Идентификация пиридитола в масляном экстракте чеснока методом высокоэффективной хромато-масс-спектрометрии // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2018. - №1. - С.23-26 (15.00.00., №2).

**II бўлим (II часть; II part)**

1. Мухитдинов А.А., Олимов Н.К., Аминов С.Н., Алиев Х.У. Саримсоқ пиёз мойли экстрактини олиш ва сон кўрсаткичларини аниқлаш //

«Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари. - Т., 2011.- Б.262.

2. Мухитдинов А.А., Олимов Н.Қ., Аминов С.Н. Саримсоқ пиёз мойли экстрактининг антимиқроб хоссаси // «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» талабалар, магистрлар, клиник ординаторлар ва ёш олимларнинг XVIII илмий-амалий анжумани материаллари. - Урганч, 2011.- Б.182.

3. Мухитдинов А.А., Шарипов А.Т., Олимов Н.Қ., Аминов С.Н. Определение серосодержащих органических соединений в масляном экстракте чеснока // Тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. - Т., 2012.- С.83.

4. Мухитдинов А.А., Олимов Н.Қ., Аминов С.Н., Алиев Х.У. Мирзаева Н.И. Изучение алергизирующего свойства чесночного масла // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». - Т., 2012.- С.569-572.

5. Олимов Н.Қ., Алиев Х.У., Аминов С.Н., Мухитдинов А.А. Саримсоқ пиёз мойининг адаптогенлик хоссаси // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари. - Т., 2012.- Б.577-579.

6. Мухитдинов А.А., Олимов Н.Қ., Аминов С.Н. Исследование аминокислотного состава масляного экстракта чеснока // Сборник материалов III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов «Молодая фармация - потенциал будущего».- Санкт-Петербург, 2013. - С.261-262.

7. Олимов Н.Қ., Аминов С.Н., Миррахимова М.Х., Мухитдинов А.А. «Mekriten» дори воситасини болаларда учрайдиган гижжа касаллигини даволашда қўллаш // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокда) материаллари.- Тошкент, 2014. - Б.322-323.

8. Мухитдинов А.А., Олимов Н.Қ. Изучение местно-раздражающего и алергизирующего действия масляного экстракта «Mekriten» // Сборник материалов научной конференции «Современные тенденции развития науки и технологий».- Белгород, 2016. - С.126-128.

9. Мухитдинов А.А., Олимов Н.Қ., Аминов С.Н. «Mekriten» мойли экстрактини микдорини СФ усулда аниқлаш // «Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокда) тўплами. - Т., 2016. - Б.55-57.

10. Мухитдинов А.А., Олимов Н.Қ. «Mekriten» мойли экстрактининг яроқлилиқ муддатини ўрганиш // «Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокда) тўплами. - Тошкент, 2016.- Б.57-58.

11. Olimov N.K., Mukhitdinov A.A., Mezhlumyan L.G. Fatty-acid composition of oil extract «Mekriten» // 12<sup>th</sup> International symposium on the «Chemistry of natural compounds». - Т, 2017.- P.409.

12. Мухитдинов А.А., Олимов Н.Қ., Аминов С.Н., Хайдарова Г.С. Бурун бўшлиғидаги жарроҳлик амалиётидан кейинги ҳолатларда «Mekriten» дори воситасини самарадорлигини ўрганиш натижалари // «Фармация: фан, таълим, инновация ва ишлаб чиқариш» республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокда) материаллари. - Тошкент, 2017.- Б.439-440.

Автореферат «Farmasevtika jurnali» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари мослиги текширилди.

Бичими 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.  
Шартли босма табағи 3,0. Адади 100 нусха. Буюртма № 93.

Гувоҳнома реестр №10-3719.  
«Тошкент кимё-технология институти» босмаҳонасида чоп этилди.  
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.

