

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019. К/В.37.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**НАЗАРОВ ҒОЛИБ АБДИШУКУР ЎҒЛИ**

**САФИНОЛНИНГ ФИЗИК-КИМЁВИЙ ВА АНТИКОАГУЛЯНТ  
ХОССАЛАРИНИ ЎРГАНИШ, СУБСТАНЦИЯ ОЛИШ  
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ОПТИМАЛЛАШ ВА ЯНГИ ДОРИ ШАКЛИНИ  
ЯРАТИШ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

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

**Тошкент 2024**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)  
по химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)  
on chemical sciences**

**Назаров Голиб Абдишукур ўғли.**

Сафинолнинг физик-кимёвий ва антикоагулянт  
хоссаларини ўрганиш, субстанция олиш  
технологиясини оптималлаш ва янги дори шаклини яратиш..... 3

**Назаров Голиб Абдишукур угли**

Изучение физико-химических и антикоагулянтных  
свойств сафинола, оптимизация технологии  
производства субстанции и создание новой  
лекарственной формы ..... 21

**Nazarov Golib Abdishukur ugli**

Study on physicochemical and anticoagulant  
properties of safinol, optimization production technology  
of substance and creation of a new dosage form..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 42

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.К/В/37.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**НАЗАРОВ ҒОЛИБ АБДИШУКУР ЎҒЛИ**

**САФИНОЛНИНГ ФИЗИК-КИМЁВИЙ ВА АНТИКОАГУЛЯНТ  
ХОССАЛАРИНИ ЎРГАНИШ, СУБСТАНЦИЯ ОЛИШ  
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ОПТИМАЛЛАШ ВА ЯНГИ ДОРИ ШАКЛИНИ  
ЯРАТИШ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2024**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида (B2019.3. PhD/K243) B2022.3. PhD/K243 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим тармоғида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Салихов Шавкат Исмаилович**  
биология фанлари доктори, академик.

**Расмий оппонентлар:**

**Гафуров Махмуджон Бакиевич**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Бобаев Исомиддин Давронович**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Ўзбекистон Кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти**

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019. К/В.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 71-262-35-40, факс: (99871) 262-70-63.

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83.Тел.: 71-262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: [shsha@mail.ru](mailto:shsha@mail.ru)).

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2024 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси.)

**А.С. Тураев**  
Илмий даражалар берувчи  
илмий кенгаш раисининг ўринбосари, к.ф.д., академик

**Н.Р. Хашимова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, б.ф.д. к.и.х.

**М.Б. Гафуров**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д. профессор

## **Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда тромбоземболик касалликларнинг олдини олиш ва даволашда антикоагулянтлар кенг қўлланилади ҳамда юқори самарали таъсирга эга антикоагулянт дори воситаларини яратиш долзарб вазифалардан бири ҳисобланади. Ҳозирда амалий тиббиётда осон сўриладиган, тромбоземболия касалликларига қарши қўлланилувчи, йўналтирилган таъсирга эга, организмга ножўя таъсири кам бўлган, таъсир даври узайтирилган ва самарали таъсир кўрсатувчи янги авлод дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Бугунги кунда дунёда тромбоземболия натижасида ривожланадиган, кенг тарқалган касалликлар: бош мия ишемик инсульти, миокард инфаркти, ўпка эмболияси, қўл-оёқларнинг вена томирлари чуқур тромбози каби оғир асоратли касалликларнинг олдини олиш ва даволаш учун кимётерапевтик дори воситаларининг терапевтик хоссалари яхшиланган, уларнинг организмга ножўя таъсири камайтирилган, таъсир давомийлиги узайтирилган антикоагулянт дори воситалари ишлаб чиқиш борасида кенг кўламда илмий ва амалий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада антикоагулянт фаоллиги юқори бўлган дори воситаларини яратиш усулларини ишлаб чиқиш, терапевтик таъсир механизмларини аниқлаш ҳамда уларни ишлаб чиқаришнинг саноат технологияларини яратишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Мамлакатимизда маҳаллий хом-ашёлар асосида янги, самарали, импорт ўрнини босувчи доривор препаратлар ишлаб чиқишга ва аҳолини сифатли дори-дармонлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда ҳамда илмий ҳажмдор тадқиқотлар олиб бориш ва маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш бўйича кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида<sup>1</sup> ва 2030 йилгача фанни ривожлантириш концепциясида<sup>2</sup> «...фармацевтика соҳасида ишлаб чиқаришни ошириш...» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, маҳаллий антикоагулянт хусусиятга эга биологик фаол субстанцияларни синтез қилиш, физик – кимёвий таҳлилларини амалга ошириш, олинган субстанциялар асосида турли дори шакллари яратиш, ҳамда улардан тиббиёт амалиётида қўллаш учун биологик фаолликлари ва фармакологик хусусиятларини тадқиқ қилиш муҳим аҳамият касб этади. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг

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

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 29 октябрдаги ПФ-6097-сон «Илм-фанни 2030 йилгача ривожлантириш концепциясини тасдиқлаш тўғрисида» Фармони.

2017 йил, 7 ноябрдаги ПФ-5229 сонли «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532 сонли «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 августдаги ПҚ-4805 сонли «Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифати ва фан самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарори ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация ишида олиб борилган тадқиқотлар муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти VI «Тиббиёт ва фармакология» Республика фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқ амалга оширилди.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Антикоагулянт таъсирга эга бўлган дори воситаларини тадқиқ этиш, уларнинг қон қуйилишига қарши биологик фаолликларини ўрганиш борасида хорижлик олимлар томонидан айрим изланишлар олиб борилган. Жумладан, олимлар Horil ва Holf 1918 йилда ҳайвон жигаридан Гепарин моддасини ажратиб олишган. 1936 йилда Бринхауз ва бошқалар гепариннинг антикоагулянт таъсири плазма таркибий қисмларидан бири орқали содир бўлишини аниқлашди, улар бу моддани гепарин кофактори деб аташни тавсия этишди. Орадан ўттиз йил ўтгач, бу анти тромбин III, тромбин ва Ха омилини тезда инактивация қиладиган плазма оксиди эканлиги маълум бўлди. Билвосита таъсир қилувчи антикоагулянтлар орасида Варфарин алоҳида ўринга эга. Варфарин XX асрнинг 50 йиллари бошларида клиник амалиётга киритилган, варфарин тиббиётда қўлланишига қараб, АҚШ ва Европа аҳолисининг катта қисмини даволашда кенг миқёсида қўлланиладиган антикоагулянт дори воситаси ҳисобланади. Карл Линк 1948 йилда антикоагулянтларни излашга доир тадқиқотлари натижасида варфаринни синтез қилди ва 1951 йилда варфаринни тиббий мақсадларда қўллаш бўйича биринчи тажрибалар бошланди ҳамда 1954 йилдан бошлаб препаратга клиник амалиётда фойдаланишга рухсат этилди. Варфариннинг таъсир қилиш механизми препарат топилганидан атиги 30 йил ўтгач, тўлиқ очиб берилган. Бир неча ўн йиллар давомида варфарин хорижий клиник амалиётда тромбознинг олдини олиш ва даволаш учун ишлатиладиган асосий антикоагулянт бўлиб хизмат қилди.

МДХ мамлакатларида И.Н.Бокарев ҳамда унинг шогиртлари томонидан ацетилсалицил кислотасининг эрувчан шакли Аспелизинни парентерал юбориш учун қўллаш имконияти ва диабет билан оғриган беморларда сурункали томир ичидаги микрокоагуляцияни даволаш учун тиклопедин, тиклиднинг атсетилсалитсил кислотаси билан бирикмаси (тижорий номи Тиклид) билан Диабетон комбинациясининг самарадорлиги бўйича тадқиқотлар ўтказилган.

Мамлакатимизда ЎзР ФА акад. О.С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти ходимлари томонидан ишлаб чиқарилган Сафинол субстанцияси профессорлар Ю.С.Суханов, Г.Т.Черненко, илмий ходим Е.П. Мельниковалар томонидан антикоагулянт таъсирга эга эканлиги аниқланган, М.А.Худойбердиев, Ф.И.Ибрагимов, Л.Л.Калинская, Ш.И.Салиховлар томонидан «Қон антикоагулянти сифатида қўллаш ва уни олиш усули» номли ихтиро патенти олинган [UZ IAP 02452]. Ушбу олимлар томонидан антикоагулянт таъсирга эга Сафинол препаратининг субстанциясини синтез қилиш ва ундан дори шакллари яратиш борасида илмий тадқиқотлар амалга оширилган ҳамда Сафинолдан тиббиёт амалиётида антикоагулянт дори восита сифатида қўллаш бўйича махсус гувоҳнома расмийлаштирилган.

Сафинол субстанциясини олиш усули ишлаб чиқилган бўлсада, модификациялаш реакциялари ва мақбул реакция шароитлари етарлича ўрганилмаган ва қўшимча изланишлар талаб қилади. Шунинг учун биологик фаол бирикмалар тутган сополимер Сафинол субстанциясини олиш, биологик фаолликларини, физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш муҳим аҳамият касб этади, чунки тромбларнинг ўсишини тўхтатишда, веналарнинг тромбофлебитни даволашда, ташқи геморройларни, филиозни, перифлебитни, шиш (жароҳат ва кўкаришларда), шу жумладан мушак тўқималари, бўғимлар, тери ости гематомасининг олдини олиш ва даволашда суртма дори шаклини олиш истиқболли ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Биоорганик кимё институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Табиий келиб чиқиши иммунотроп ва ўсмага қарши бирикмаларни аниқлаш ва структуравий-функционал тадқиқотлар» йўналиши бўйича (2021-2023 йй) илмий-тадқиқот ишларининг доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** фармакологик хусусиятлари яхшиланган Сафинол препаратининг янги дори шаклини яратишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Сафинол субстанциясини синтез қилишнинг мақбул шароитларини танлаш;

субстанцияни тозалаш ва физик-кимёвий ҳамда спектрал хусусиятларини ўрганиш;

Сафинол субстанциясини стандартлаш ва меъёрий-техник ҳужжатлари лойиҳасини ишлаб чиқиш;

Сафинол субстанцияси асосида ташқи қўлланиладиган юмшоқ дори шаклини ишлаб чиқиш;

Сафинол субстанцияси ва олинган дори шаклининг антикоагулянт хусусиятини ўрганиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида салицил кислота, формалин ва  $\epsilon$ -аминоэнант кислоталари асосида олинган сополимер Сафинол субстанцияси олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** Сафинол субстанцияси асосида антикоагулянт суртма дори шаклини олиш ҳамда унинг физик-кимёвий хусусиятларини аниқлаш ташкил этган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот ишини бажаришда кимёвий (кислота гидролизи), физик-кимёвий (UV, IQ), хроматографик (HPLC), ҳамда фармако-токсикологик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк маротаба Сафинол синтезида эритувчининг қайнаш ҳарорати (100°C), рН муҳит 1 бўлган реакцияда, шунингдек, жараён даврининг узайтирилиши ҳисобига маҳсулот унуми 10% гача орттирилган ҳамда реакция мақбул шароитлари ишлаб чиқилган;

Сафинол субстанцияси ҳосил бўлишида кимёвий синтез механизмининг орто ва пара ҳолатлардаги реакция фаолликлари аниқланган;

илк маротаба ЮССХ ёрдамида Сафинол субстанцияси ва суртма дори шаклининг сифат ва миқдорий таҳлил қилиш усули ишлаб чиқилган;

Сафинол субстанциясининг гидролизланиш кинетикаси рН-2, рН-5,6, рН-7 ва рН-10 қийматларида модданинг гидролизланиш кўрсаткичи спектрал усуллар ёрдамида исботланган;

Сафинол субстанцияси асосида антикоагулянт таъсирга эга бўлган ташқи фойдаланиш учун суртма дори кўринишидаги юмшоқ дозалаш шаклининг оптимал таркиби ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

Сафинол субстанцияси олишда реакция жараёнининг айрим кўрсаткичларини ўзгартириш орқали модда синтезининг самарали усули ишлаб чиқилган;

Сафинол субстанцияси ва суртма дори шакллари сифат ва миқдор жиҳатдан баҳолашда ЮССХ усули ишлаб чиқилган.

Сафинол моддасини бошланғич моддалар билан реакция натижасида ҳосил бўлган моддалар спектрларини солиштиришга асосланган ИҚ спектридаги функционал гуруҳларнинг тебранишлари (валентлик, деформация) натижасида ҳосил бўлган янги боғланишларнинг табиати асосида молекуланинг кимёвий тузилиши ҳақида маълумот берувчи таҳлил қилиш усули (ИҚ спектроскопияси) ишлаб чиқилган;

Сафинол субстанцияси асосида суртма дори шакли тайёрлаш технологияси дори воситалари учун Ўз ДФ-ХІ талабларига мос шаклда ишлаб чиқилган. Сафинол суртмаси учун таркибий қисмлар гепарин суртмасига ўхшаш асослардан танлаб олинган ва таъсир этувчи фаол модда сифатида Сафинол субстанцияси таркибга киритилган ҳамда антикоагулянт суртма дори шакли олинган;

Сафинол препаратининг юмшоқ дори шаклининг клиник олди синовлари амалга оширилган ҳамда веноз томирлар тромбофлебитлари, шикастланишлар ва тери ости гематомаларини олдини олиш ва даволашда қўлланилувчи антикоагулянт суртма дори воситаси олинган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** олинган ҳосилаларни тадқиқ қилишда замонавий физик-кимёвий ва биологик тадқиқот усулларидан фойдаланилганлиги; тадқиқот натижаларининг республика ва халқаро миқёсдаги илмий конференцияларда муҳокама этилганлиги, тажрибалар натижаларини Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссияси томонидан тан олинган маҳаллий ва халқаро илмий журналларида чоп этилганлиги билан асосланди.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Сафинол субстанциясини синтез қилишнинг мақбул шароитларини тадқиқ қилинганлиги, субстанцияни тозалаш ва физик-кимёвий ҳамда спектрал хусусиятлари ўрганилганлиги, субстанциянинг гидролизланиш кинетикаси УВ-спектрал таҳлиллари ёрдамида аниқлангани, Сафинолнинг хроматографик стандартларини ишлаб чиқилгани ва метрологик таҳлил қилинганлиги, Сафинол субстанцияси асосида янги суртма дори воситаси тайёрлаш учун асос моддаларни танлангани, суртма дори воситаси тайёрлаш технологиясини ишлаб чиқилганлиги, олинган суртманинг физик – кимёвий таҳлилларини амалга оширишда ҳамда Сафинол суртмасининг хроматографик стандартларини ишлаб чиқишда ва таркибий моддалар миқдорини аниқлашга доир тадқиқот натижалари ишончли тарзда кўрсатиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, замонавий биоорганик усуллар ёрдамида исботланган физик – кимёвий ва фармакологик таҳлил натижалари Сафинол субстанциясини ўзига хос хусусиятлари ва фармакологик хоссаларини очиб беришга, жумладан модданинг бевосита ва билвосита антикоагулянт фаоллиги ҳамда тромбоцитлар агрегацияси ва сонига таъсирини баҳолаш, шунингдек Сафинол суртмасининг ўткир заҳарлилиги, кумулятив хусусиятлари, сурункали заҳарлилиги ҳамда терапевтик таъсирини баҳолаш ҳамда антикоагулянт хусусиятга эга бўлган самарали дори воситалар олиш ва улардан фойдаланишга хизмат килади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Сафинолнинг физик-кимёвий ва антикоагулянт хоссаларини аниқлаш, субстанция олиш технологиясини оптималлаш ва янги дори шаклини яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

қон қуйилишига антикоагулянт таъсир этувчи тери юзасига қўлланиладиган Сафинол суртма дори шакли учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг фойдали моделга патенти олинган (№ FAP 01455, 2019 й). Натижада, антикоагулянт хоссага эга суртма дори воситасини серияли ишлаб чиқарилишини ташкил этиш имконияти яратилган;

Сафинол субстанцияси ва суртма дори шаклининг сифат ва миқдорий таҳлилларини амалга ошириш учун ишлаб чиқилган ЮССХ усулидан Хитой Фанлар академияси, Шинжон физика ва кимё-техника институти «International Science and Technology Center Projects» лойиҳасида полимер ва сополимер моддаларнинг миқдорий таҳлилларини амалга оширида фойдаланилган (Хитой Фанлар академияси, Шинжон физика ва кимё-техника институти маълумотномаси). Натижада, мазкур усул саратонга қарши биологик фаол полимер ва сополимер моддаларнинг сифат ва миқдорий ўрганиш ҳамда фаоллик механизмларини аниқлаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан 1 та патент ва Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссияси томонидан фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларни чоп

этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 6 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ҳамда иловалардан иборат. Диссертациянинг асосий ҳажми 119 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Антикоагулянтларнинг синфланиши ва таъсир механизми”** (адабиётлар шарҳи) деб номланган биринчи бобида тромбоэмбологиянинг оғир асоратлари, тиббиёт амалиётида қўлланиладиган тромболитик дори воситалар, антикоагулянтлар ва уларнинг синфланиши, турлари ҳамда таъсир механизмлари ҳақида тадқиқотлар натижалари таҳлил қилинган. Бундан ташқари мазкур бобда суртма дори воситалари, уларнинг олиниш усуллари ҳамда Сафинол антикоагулянт субстанциясининг тавсифига доир замонавий тадқиқот натижалари батафсил таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **“Сафинол субстанциясининг синтез жараёнини такомиллаштириш”** деб номланган иккинчи бобида Сафинол субстанциясини синтез қилишнинг мақбул шароитларини тадқиқ қилиш, субстанцияни тозалаш ва физик-кимёвий ҳамда спектрал хусусиятларини ўрганиш, Сафинол ва салицил кислоталарининг ИҚ-спектрал таҳлиллари, субстанциянинг гидролизланиш кинетикасини УБ-спектрал таҳлиллари ёрдамида ўрганиш, Сафинолнинг хроматографик стандартларини ишлаб чиқиш ва метрологик таҳлил қилиш, Сафинол субстанцияси асосида янги суртма дори воситаси тайёрлаш учун асос моддаларни танлаш, суртма дори воситаси тайёрлаш технологиясини ишлаб чиқиш, олинган суртманинг физик – кимёвий таҳлилларини амалга ошириш ҳамда Сафинол суртмасининг хроматографик стандартларини ишлаб чиқиш ва таркибий моддалар миқдорини аниқлашга доир тадқиқот натижалари кўрсатиб берилган.

Диссертациянинг **“Сафинол субстанцияси ва суртма дори шаклининг фармакологик тадқиқотлари”** деб номланган учинчи бобида субстанциянинг фармакологик хоссаларини ўрганиш, жумладан модданинг бевосита ва билвосита антикоагулянт таъсирини баҳолаш, Сафинолнинг тромбоцитлар агрегациясига ва сонига таъсирини баҳолаш, шунингдек Сафинол суртмасининг ўткир заҳарлилиги, кумулятив хусусиятлари, сурункали заҳарлилиги ҳамда терапевтик таъсирини баҳолаш натижалари келтирилган.

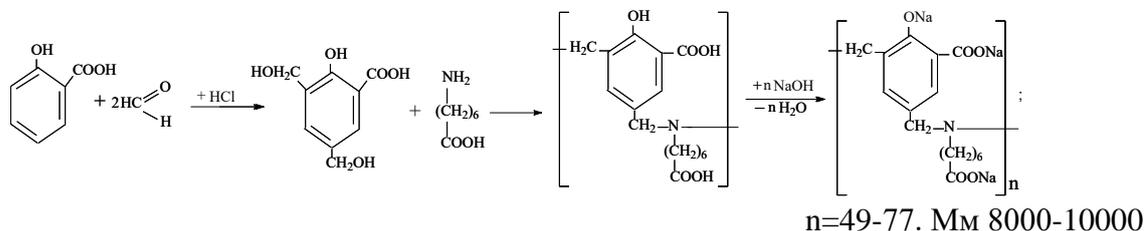
Сафинол антикоагулянт таъсирга эга биофаол модда бўлиб, у салицил кислота, формалин ва  $\epsilon$ -аминоэнант кислота асосида олинган сополимердир.

Ташқи кўриниши оч сариқ рангли, ўзига ҳос хидли, гигроскопик кукун. Сувда яхши эрийди, хлороформ, ацетон ва эфирда деярли эримайди.

Тадқиқотимизнинг дастлабки босқичида Сафинол субстанциясининг синтез жараёнини такомиллаштириш ишларини амалга оширдик.

Сафинолнинг кимёвий синтез қуйида схема асосида амалга оширилди:

### 1-схема



Сафинол субстанцияси олишда асосий камчиликлардан бири бу маҳсулот унумдорлигининг пастлиги ҳамда уни тозалаш жараёнининг бир неча босқичдан иборат эканлигидир.

Сафинол субстанциясининг дастлабки синтез жараёни рН 2 муҳитда, ҳарорат 90°C ва жараён давомийлиги 6 соатни ташкил қилган. Синтез маҳсулотининг унуми 36% ни ташкил қилган.

**Сафинолнинг синтез жараёнини такомиллаштириш.** Тадқиқотларнинг дастлабки босқичида Сафинол олиш жараёнини такомиллаштириш, бу орқали синтез унумини ошириш, субстанцияни тозалашда мақбул концентрацияли эритмаларни танлаш ва технологик жараённи соддалаштириш ишлари амалга оширилди.

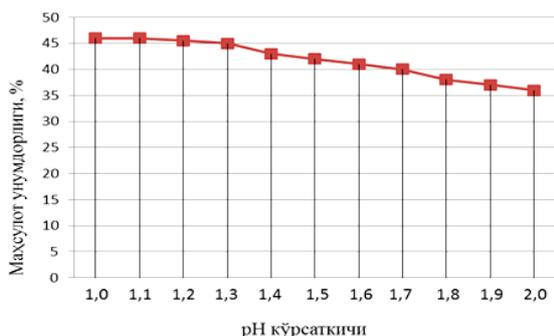
Синтез жараёнини такомиллаштириш ва маҳсулот унумини ошириш учун реакция муҳит рН 2 дан рН 1 гача бўлган ҳар бир кўрсаткичда таҳлил қилинди. Олинган натижалар 1-расмда келтирилган:

Олинган натижалар, синтез жараёнида кислотали муҳитнинг ортиб бориши билан маҳсулотнинг унуми ҳам сезиларли даражада ортишини кўрсатди. Сафинолнинг синтезида рН 1,1 муҳит энг самарали бўлиб, ушбу кўрсаткичда синтез унуми дастлабки ҳолатга нисбатан 10 % га ортишини кўрсатди.

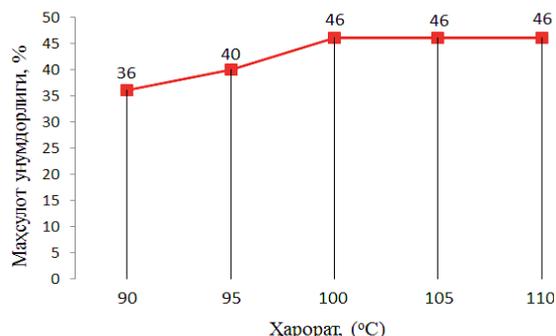
Синтезнинг такомиллаштиришга қаратилган яна бир асосий кўрсаткич бу конденсация реакциясининг ҳароратга боғлиқ ўзгаришлари ҳисобланади. Сафинолнинг синтез жараёнида маҳсулот унумини ошириш учун бир неча ҳарорат кўрсаткичлари таҳлил қилинди ва олинган натижалар 2-расмда келтирилган.

Сафинол субстанцияси олишда 6 соатдан 9 соатгача вақт оралиқларида синтез жараёни унумдорлиги таҳлил қилиб борилди ва шу вақтлар давомидаги модданинг унумдорлиги дастлабки икки соатда ортиб бориши ва 8 соатдан сўнг модда миқдори ўзгаришсиз қолиши аниқланди.

Сафинол субстанцияси дастлабки синтез жараёнида модданинг унумдорлиги 36 % ни ташкил қилган, такомиллаштирилган синтез жараёнида унумдорлик 46 % гача орттирилди ва синтезнинг асосланган усули ишлаб чиқилди. Унга кўра, дастлабки синтез жараёнининг ҳароратига (90°C) нисбатан ҳароратнинг ортиши (100°C) натижасида маҳсулот унумдорлиги 36% дан 46% гача ортгани кузатилди.

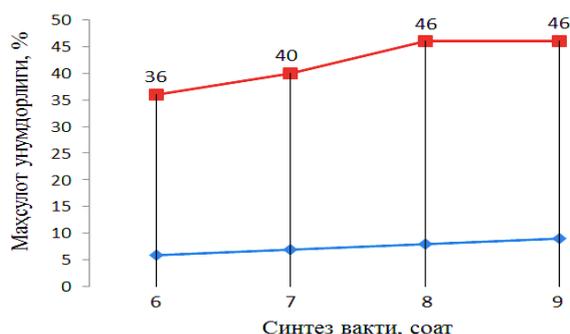


**1-расм. Синтез жараёни рН кўрсаткичининг маҳсулот унумига таъсири (ҳарорат 100 °С)**



**2-расм. Синтез жараёни ҳароратининг маҳсулот унумига таъсири**

Тадқиқот давомида маҳсулот унумининг реакция ўтиши вақтига боғлиқлиги ҳам ўрганилди, Сафинол субстанцияси олишда 6 соатдан 9 соатгача вақт оралиқларида синтез жараёни унумдорлиги таҳлил қилиб борилди ва шу вақтлар давомидаги модданин унумдорлиги дастлабки икки соатда ортиб бориши ва 8 соатдан сўнг модда миқдори ўзгаришсиз қолиши аниқланди, натижалар 3-расмда келтирилган:



**3-расм. Синтез унумдорлигини вақтга боғлиқ ўзгариши**

Реакция 6–9 соат вақт оралиғида ўтказилганда, маҳсулотнинг унуми дастлабки икки соатда ортиб бориши ва 8 соатдан сўнг модданин миқдори ўзгаришсиз қолиши аниқланди.

Бунда дастлаб 6 соат давомида синтез жараёни амалга оширилганда унинг унуми 36 % га етган, ва кейинги синтез вақтини 8 соатгача узайтирилганда модданин унуми 46 % гача кўтарилган.

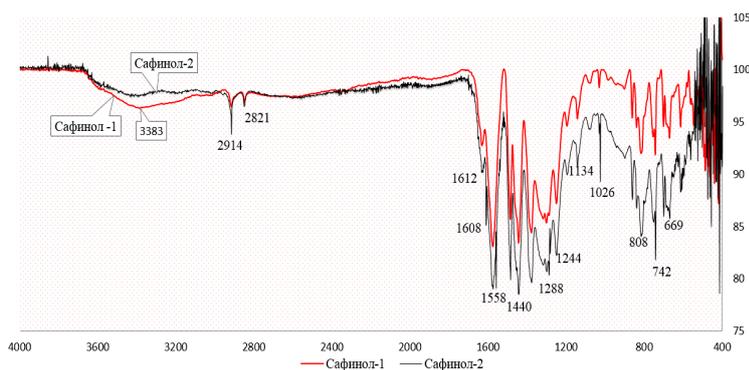
Синтез жараёнида оптимал шароитларни танлаш натижасида Сафинол моддасининг унуми бевосита рН, ҳарорат ва реакция давомийлигига боғлиқлиги аниқланди. Оптималланган синтез жараёни рН 1,1 ва 100 °С ҳароратда 8 соат давомида амалга ошириш эканлиги кўрсатилди. Шу билан бирга, тайёр маҳсулотнинг унумдорлиги 10 фоизга ошди.

Тадқиқотлар давомида синтез маҳсулотини тозалаш учун самарали ва қулай усулни танлаш ҳамда эритувчилар концентрациясини ўзгартириш орқали, йўқотишлар миқдорини камайтириш, шунингдек субстанциянинг тозалиқ даражасини ошириш ишлари амалга оширилди.

Ўтказилган тажрибалар этил спирти бу мақсад учун мақбул эритувчи эканлигини кўрсатди. Спиртли эритманин концентрацияси 15 % ни ташкил қилади. Йўқотишлар, эритманин концентрациясига қараб, 15-20% гача

бўлиши мумкин. Такомиллаштирилган синтез жараёни ёрдамида олинган субстанциянинг таркибидаги реакцияга киришмай қолган моддалардан тозалаш жараёнида 15 % ли этил спирти ва 0,2 % ли натрий хлор эритмасининг 1:2 нисбатдаги аралашмасидан фойдаланилди ва бу орқали дастлабки олинган массага нисбатан тозалаш жараёнининг йўқотиш миқдори ўртача 15 % ни ташкил этиши аниқланди. Бунда 100 гр моддани тозалагандан кейин унинг массаси ўртача  $85 \pm 1$  гр ни ташкил қилди.

**Сафинолнинг ИҚ-спектр таҳлили.** Кейинги тадқиқотларда ИҚ спектроскопиясидан фойдаланган ҳолда такомиллаштирилган технология ёрдамида олинган Сафинол субстанциясини (4-расм) эски технология билан олинган субстанция билан солиштирма таҳлили ўтказилди.



**4-расм. Сафинол субстанциясининг ИҚ спектри. Сафинол-1. мавжуд технология асосида олинган субстанция, Сафинол-2 такомиллаштирилган синтез жараёнида олинган субстанция**

Сафинолнинг ИҚ-спектр натижаларига кўра ўрганилган ҳар икки субстанция намуналарида қайд қилинган ютилиш соҳалари олинган моддаларнинг бир-биридан фарқ қилмаслигини кўрсатди. Субстанция таркибида, гидроксил гуруҳларнинг валент тебранишлари 3383 ва 2914  $\text{см}^{-1}$  лар оралиғида кузатилади. Бу ютилиш максимумлари бирмунча кенглиги билан бошқа ютилиш максимумларидан ажралиб туради. Бундан ташқари ушбу соҳада  $\text{NH}_2$ -гуруҳларига тегишли валент тебраниш ютилиш максимумлари ҳам кузатилган.

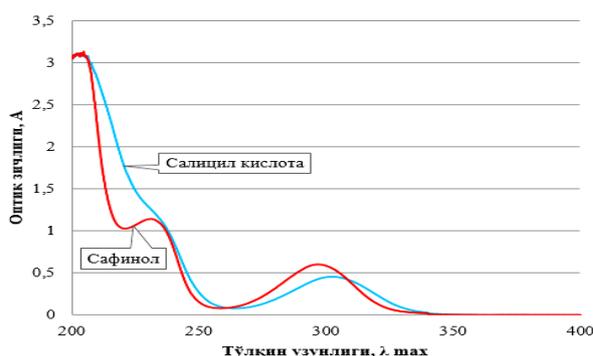
ИҚ-спектрда  $\text{C}=\text{O}$  гуруҳларининг деформацион тебраниш ютилиш максимумлари 1612-1608  $\text{см}^{-1}$  да,  $\text{COONa}$  гуруҳларига тегишли ютилиш максимумлари 1558  $\text{см}^{-1}$  да кузатилган. 1440  $\text{см}^{-1}$  да метилен гуруҳлари ( $=\text{CH}_2$ ) га тегишли деформацион ютилиш максимумлари интенсив холатда намоён бўлган. Сафинол молекуласи таркибидаги N-C боғларига тегишли ютилиш максимумлари 1134-1026  $\text{см}^{-1}$  ларда ўртача интенсивлик билан кузатилган.

Бундан ташқари бармоқ изи соҳасида 808-742 ва 669  $\text{см}^{-1}$  тўрт алмашган бензол хосилаларига тегишли бўлган ютилиш максимумларини кузатилганлиги Сафинол субстанциясининг тузилиши ҳақида хулоса қилишга имкон беради.

Модданинг барқарорлигини аниқлаш учун рН 2 ва рН 10 оралиғидаги эритмаларда Сафинол моддасининг қиёсий барқарорлиги салитцил кислотаси билан солиштириб ўрганилди. Маълумки, сополимерларнинг гидролизланишининг бошланғич тезлиги ва чегараланиш даражаси кўп жиҳатдан мономер таркибига ва сополимернинг кимёвий таркибидаги функционал гуруҳларга боғлиқ.

Сафинол субстанцияси УБ-спектрида салицил кислотасига оид характерли бўлган ютилиш максимумлари қисман силжиган ҳолда (гипсохром) сақланиб қолган, маълумки салицил кислотасида ушбу ютилиш максимумлари  $\pi \rightarrow \pi^*$  ва  $n \rightarrow \pi^*$  электрон ўтишлар натижасида юзага келган.

Салицил кислотанинг УБ-спектрида 308 нмда  $A=0,421$  ва 234 нмда  $A=1,099$  максимумлар кузатилди. Сафинол субстанцияси ва салицил кислотанинг спектрлари қиёсий ўрганиш шуни кўрсатадики, салицил кислотасига нисбатан Сафинол субстанциясида ютилиш максимум қиймати 10-15 нм га гипсохром силжиши салицил кислотаси таркибига электронодор гуруҳ киритилганлигидан, яъни янги маҳсулот Сафинол ҳосил бўлганлигини тасдиқловчи асосий омил бўлиб хизмат қилади.

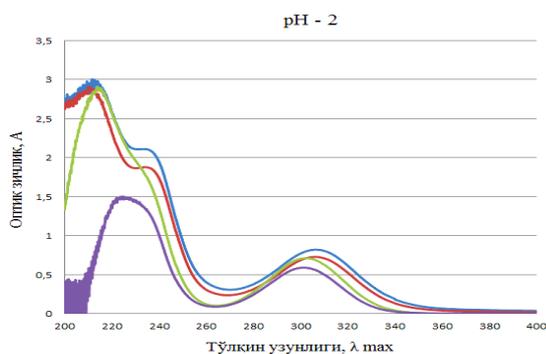


**5-расм. Сафинол субстанцияси ва салицил кислотанинг УБ-спектри**

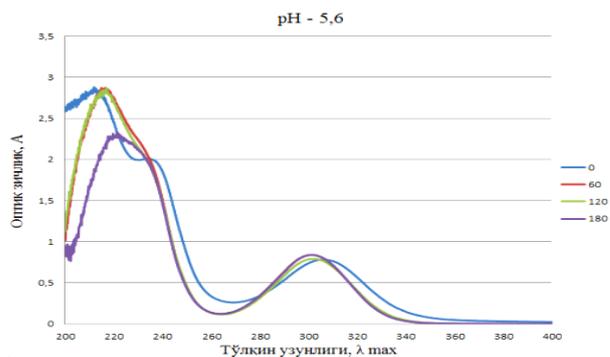
Сафинол гидролизининг кинетикасини баҳолаш учун турли рН қийматлари бўлган эритмаларда модданинг гидролизланиш даражаси ўрганилди. Гидролиз жараёни адабиётда келтирилган кислотали, нейтрал ва ишқорий муҳитда сополимер моддаларни гидролизлаш усуллари билан олиб борилди, бунинг учун универсал буфер эритмаси (0,04 М фосфат, сирка ва борат кислоталар эритмаси ва 0,2 н NaOH) қўлланилган. Гидролиз жараёни рН 2, рН 5, рН 7 ва рН 10 да амалга оширилди. Эритмалар 0, 60, 120 ва 180 дақиқа вақт оралиғида ўрганилди.

Сафинолнинг рН 2 муҳитли буфер эритмасида  $\lambda$  308 нм да дастлаб оптик зичлик  $A=0,813$  ни ташкил этган бўлса, 180 дақиқадан кейин максимумлар  $A=0,583$  гача пасайиши кузатилди, интенсивлиги вақтга боғлиқ ҳолда пасайиши, ушбу рН муҳитида 180 дақиқадан кейин ҳам кўрсаткичлар ўзгаришсиз қолди (6-расм). рН муҳити 2 бўлган буфер аралашмада олиб борилган гидролиз натижаларидан шу маълум бўладики, Сафинол субстанцияси кислотали муҳитга нисбатан таъсирчан бўлиб, вақт бирлиги ортиши билан гидролизланиш ортиб боради.

рН 5,6 бўлган буфер аралашмада гидролиз натижасида (7-расм) 308 нм да Сафинолнинг бошланғич интенсивлиги  $A=0,816$  ни ташкил этди ва 180 дақиқадан сўнг максимал  $A=0,823$  га ўзгарди. Ушбу рН муҳитида Сафинол моддасининг интенсивлик кўрсаткичи вақт ўтиши билан деярли ўзгармаслиги аниқланди. Натижаларга кўра, рН 5,6 да Сафинол модданинг гидролизланиши кузатилмаслиги аниқланди.



**6-расм. Субстанциянинг рН 2 кўрсаткичида гидролизланиш спектр натижалари ва интенсивликнинг вақтга боғлиқлиги эгри чизиғи**

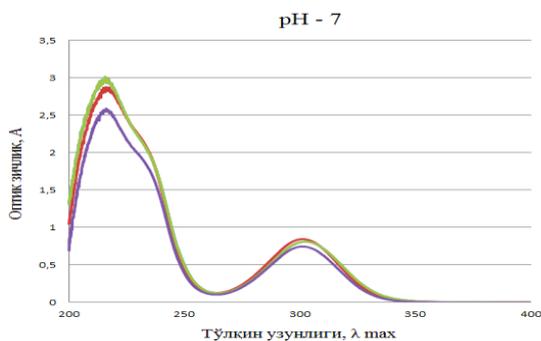


**7-расм. Субстанциянинг рН 5,6 кўрсаткичида гидролизланиш спектр натижалари ва интенсивликнинг вақтга боғлиқлиги эгри чизиғи**

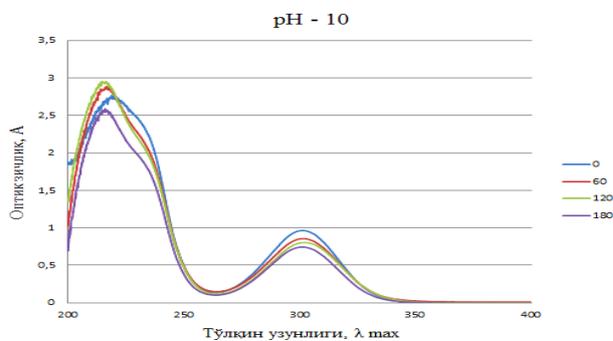
рН 7 буфер аралашмада ўтказилган тадқиқотларга кўра Сафинол субстанциясининг нейтрал рН муҳитига нисбатан таъсирчанлиги дастлабки олинган натижаларга нисбатан 180 дақиқадан кейин оз миқдорда интенсивлигининг пасайиши аниқланди. рН муҳити 7 бўлган эритма  $\lambda$  308 нм да дастлаб оптик зичлик  $A$ - 0,801 ни ташкил этган бўлса, 180 дақиқадан кейин максимумлар  $A$ -0,742 гача ўзгаришга учраганлиги кузатилади (8-расм). Сафинол субстанциясининг ушбу рН муҳитидаги оптик зичлиги вақтга боғлиқ ҳолда деярли ўзгармаслиги ва кам миқдорда гидролизланиши аниқланди.

рН 10 бўлган буфер аралашмада олиб борилган гидролиз натижаларига кўра Сафинол субстанцияси ишқорий муҳитга нисбатан юқори таъсирчанлик намоён этди, вақт бирлиги ортиши билан гидролизланиш даражаси ҳам ортиб борди. Сафинолнинг рН-10 муҳитли эритмаси  $\lambda$  308 нм да дастлабки вақт оралиғида интенсивлик кўрсаткичи  $A$ -0,959 ни ташкил этган бўлса, 180 дақиқадан кейин максимумлар  $A$ -0,696 гача пасайиши кузатилади (9-расм), интенсивлик кўрсаткичи вақтга боғлиқ ҳолда пасайиши, ушбу рН муҳитида 180 дақиқадан кейин ҳам кўрсаткичлар ўзгаришсиз қолиши аниқланди.

Шундай қилиб, муҳит рН кўрсаткичи 10 бўлганда Сафинолнинг ишқорий гидролизланиши кузатилади. Сафинол рН 7 ва ундан пастроқ, яъни кислотали муҳитга (рН 5,6) чидамли бўлиб, кислоталилик ортиши билан (рН 2 да) гидролиз кузатилади.



**8-расм. Субстанциянинг рН 7,0 кўрсаткичида гидролизланиш спектр натижалари ва интенсивликнинг вақтга боғлиқлиги эгри чизиғи**



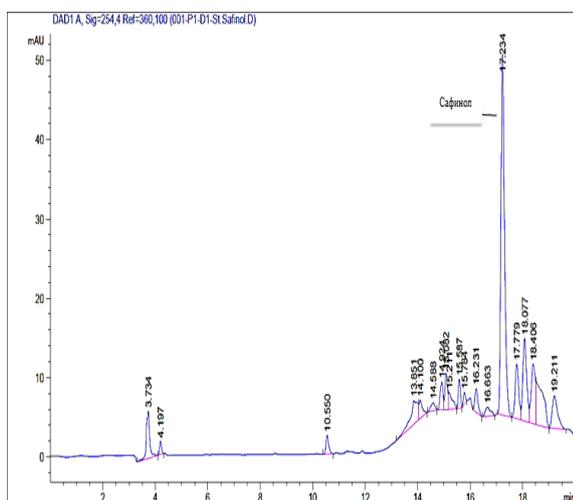
**9-расм. Субстанциянинг рН 10 кўрсаткичида гидролизланиш спектр натижалари ва интенсивликнинг вақтга боғлиқлиги эгри чизиғи**

Тадқиқотнинг кейинги босқичида Сафинол субстанциясини сифат ва миқдорий таҳлил учун адабиётларда кенг қўлланиладиган замонавий физик-кимёвий усуллардан бўлган ЮССХ усулидан фойдаланилди.

**Сафинол субстанциясининг хроматографик таҳлили (ЮССХ)** HPLC Agilent Technologies компаниясининг 1200 серияли хроматографи ёрдамида амалга оширилди. Тўлқин узунлиги 254 нм, элюент оқими изократик усулда амалга оширилди. Дастлабки таҳлил натижаларига кўра, Сафинолнинг колонкада ушланиш вақти 17-18 дақиқалар оралиғида эканлиги аниқланди.

Шунингдек, субстанция таркибида асосий модда Сафинолнинг миқдори  $71,38 \pm 2,84$  % ташкил қилиши аниқланди.

Таҳлил 5 қайта амалга оширилди ва хроматограммада четланишлар кузатилмаганлиги сабабли, ушбу хроматограмма Сафинол субстанциясини стандарти сифатида қабул қилинди ва кейинги стандартлаш жараёнларида фойдаланилди.



**10-расм. Сафинолнинг ЮССХ хроматограммаси**

**1-жадвал**  
**Сафинолни миқдорий аниқлаш усулининг метрологик тавсифи**

№	Модда-нинг серияси	Субстанция таркибидаги Сафинол миқдори %	Метрологик характеристикаси
1	02.10.2019	72,3	$f=4$ $S_x=0,7$ $S=1,58$ $\bar{X}_{\text{ўр}}=71,38$ $\Delta X=2,84$ $\epsilon_{\text{ўр}}=3,99 \%, P=0,01$
2	10.10.2019	71,1	
3	21.10.2019	70,9	
4	15.11.2019	73,4	
5	20.12.2019	69,2	

Сафинолни сифат ва миқдор жиҳатдан баҳолашда ЮССХ усулидан фойдаланиш аниқ ва самарали натижалар бериши кўрсатилди. Ушбу ишлаб чиқилган усулдан келажакда Сафинолнинг дори шакллари стандартлашда фойдаланиш имкониятлари очиб берилди.

**Суртма дори шакли таркибини ишлаб чиқиш.** Тадқиқотларнинг кейинги босқичида, тозалаб олинган Сафинол субстанцияси асосида антикоагулянт хусусиятга эга бўлган суртма дори шаклининг муайян таркиби ҳамда технологиясини ишлаб чиқиш вазифалари бажарилди. Сафинол суртмасини тайёрлаш учун дифил асослар гуруҳига мансуб №-1 эмулгатордан фойдаланилди. Суртма дори шакли таркибини ишлаб чиқиш учун анестезин (оғриқ қолдирувчи), бензилникотинат (резорбтивликни оширувчи) Сафинол (асосий таъсир этувчи модда) ҳамда сув, кунгабоқар мойи, тиббий вазелин, глицерин (тўлдирувчи) ва нипагин, нипазол (консервант) каби компонентлардан фойдаланилди.

Ужорида келтирилган компонентлардан фойдаланиб, уларнинг таркибдаги миқдорлари турлича бўлган, суртма дори шаклининг 5 хил намунаси тайёрланди (2-жадвал).

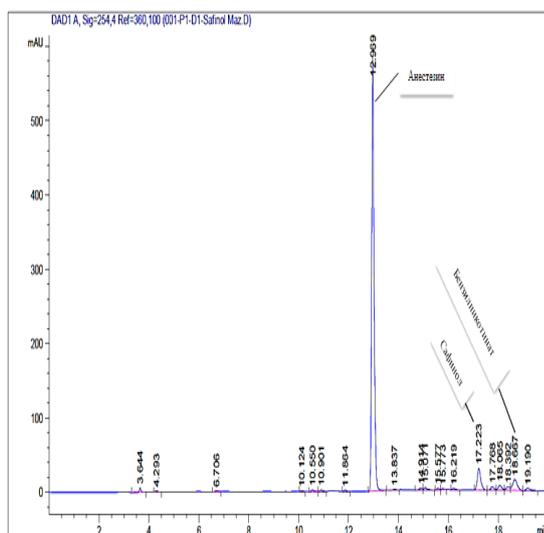
2-жадвал

**Турли таркибдаги антикоагулянт суртма намуналари**

Компонентлар	Миқдор				
	1	2	3	4	5
Сафинол субстанция, г ВФС 42 У3-2793-2015	0,160	0,165	0,170	0,175	0,200
Анестезин, г (ФС 42-3024-00)	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
Бензилникотинат, г (ФС 42-2160-84)	0,04	0,08	0,08	0,08	0,1
Дистилланган глицерин, мл. (ГОСТ 6824-96)	8,0	8,8	9,7	11,2	12,0
Тиббий вазелин, г (ФС 42-2456-97)	4,0	4,005	5,0	5,0	5,9
Косметик стеарин, г (ТУ 10-04-02-83-91)	2,0	2,1	2,2	3,0	3,5
Кунгабоқар мойи (тозаланган, г (ГОСТ 8808-))	3,5	4,0	4,0	5,0	5,5
Эмульгатор № 1, г (натрий лаурил сульфат) (ФС 42-3821-99)	5,0	5,5	5,5	6,5	8,0
Нипагин, г (ФС 42-1460-89,ND 42-7043-97)	0,15	0,2	0,2	0,3	0,4
Нипазол, г (ВФС 42-2079-91)	0,15	0,15	0,15	0,25	0,40
Тозаланган сув, 100 мл (ФС 42-269-97)	75	72.5	70	65	60
Умумий	100 г	100 г	100 г	100 г	100 г

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида специфик фаоллиги, реологик хусусиятлари ва айрим физик кимёвий кўрсаткичларига кўра 3-ракамли таркиб энг мақбул эканлиги аниқланди ва келгусидаги клиник олди тажрибалар шу таркибли Сафинол суртмаси асосида ўтказилди. Олинган антикоагулянт Сафинол суртмасининг барча физик – кимёвий хусусиятлари ижобий эканлиги ва дори воситалари учун ДФ XI талабларига тўла мос келиши аниқланди.

**Сафинол суртмасининг миқдорий таҳлили.** Суртма дори воситаси таркибидаги компонентларнинг миқдорий таҳлил этишда субстанция учун ишлаб чиқилган ЮССХ усулидан фойдаланилди. Олинган хроматограмма куйидаги 11-расмда келтирилган.



11-расм. Сафинолнинг ЮССХ хроматограммаси

3-жадвал

Сафинол суртмаси таркибини миқдорий аниқлаш усулининг метрологик тавсифи

№	Модданинг серияси	Анестезин	Сафинол	Бензил-никотинат
		Миқдорлар (%)		
1	02.09.2020	2,7	0,155	0,075
2	11.10.2020	2,68	0,153	0,072
3	21.11.2020	2,64	0,153	0,076
4	14.12.2020	2,66	0,151	0,076
5	07.01.2021	2,67	0,152	0,075
	Метрологик хараكتеристикаси	f=4 S <sub>x</sub> =0,007 S=0,015 X <sub>ўр</sub> =2,66 ΔX=0,027	f=4 S <sub>x</sub> =0,001 S=0,001 X <sub>ўр</sub> =0,153 3	f=4 S <sub>x</sub> =0,001 S=0,002 X <sub>ўр</sub> =0,075 ΔX=0,003

Намуна натижалари стандартларга таққослаб ўрганилди. Хроматограммадан кўриниб турибдики Сафинол колонкадан 17-18 дақиқалар оралиғида симметрик чўкки кўринишида ажралиб чиқади. Анестезин эса 13-14 дақиқалар оралиғида юқори интенсивликда намоён бўлиши кўрсатилди.

Миқдорий таҳлилга кўра, 100 гр намуна таркибида ўртача 2,66 % анестезин, 0,153 % Сафинол ва 0,075 % бензилникотинат мавжуд эканлиги аниқланди. Олинган натижалар суртма дори воситалари учун ДФ XI талабларида кўрсатилган миқдорий йўқотишларнинг чегаралар оралиғига (10-15 %) мос келиши аниқланди.

**Сафинолнинг билвосита антикоагулянт таъсирини баҳолаш** учун модданинг қон плазмаси гемостаз жараёнига таъсир қилиш механизмини ўрганиш, ҳайвонларга (қуёнларга) қўлланганда Сафинолнинг антикоагулянт фаоллигини ўрганиш, модданинг энг самарали дозасини аниқлаш, антикоагулянт таъсирнинг бошланиши ва жараённинг даврийлигини аниқлаш ишлари амалга оширилди. Сафинолнинг билвосита антикоагулянт таъсирини баҳолаш учун Гепарин препаратининг антикоагулянт таъсири билан таққослаб ўрганилди. Гепариннинг 130 ЕД/кг дозада бир марта томир ичига юбориш 15 дақиқада аниқ гипокоагуляцияга олиб келади ва тромбопластин вақтини 3-4 баробарга оширади. Юқори гипокоагуляция даражаси 60 дақиқадан кейин ҳам сақланиб қолади, 120 дақиқадан бошлаб у пасаяди ва 180-240 дақиқада бошланғич ҳолатга яқинлашиши аниқланган.

#### 4-жадвал

### Қуёнларда Гепарин билан Сафинолнинг томир ичига қўлланганда коагулограмма кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Тадқиқот вақти, мин						
	Бошланғич	15	30	60	120	180	240
Гепарин, дозаси 5 мг/кг							
ПТ, сек	12±1,0	>300	48±3,3 +300% *p=0.000 14	32±2,5 +167% *p=0.00 07	28,8±2,0 +140% *p=0.000 66	24±2,1 +100% *p=0.00 36	20,0±1,6 +66,7% *p=0.0 159
ҚФТВ, сек	25±1,6	>300	84±6,4 +236% *p=0.00029	37±2,8 +48% *p=0.0137	25±1,6	25±1,6	20±1,5
Сафинол, дозаси 5 мг/кг							
ПТ, сек	12,3±1,0	12,3±1,0	11,7±0,3	11,1±1,2	11,3±1,0	11,5±1,0	11,7±0,2
ҚФТВ, сек	36,3±2,8	88,7±5,6 +144% p<0.001	44,4±3,4 +22,3% p=0.125	44,6±3,0 +23% p=0.099	46,9±2,6 +29,2% *p=0.04	42,3±3,6	37,8±2,6
Сафинол, дозаси 10 мг/кг							
ПТ, сек	12,4±1,8	12,9±1,0	85,8±7,2 +592% *p=0.00018	14,2±1,1 +14,5% p=0.43247	12,8±20	13,0±1,2	11,7±1,0
ҚФТВ, сек	35,4±2,6	45,6±3,0 +28,8% *p=0.0501	233,2±21 +558,8% *p=0.00024	45,6±3,0 +29% *p=0.0501	46,3±2,6 +31% *p=0.0314	55,3±4,6 +56% *p=0.0131	48±3,4 +35,6% *p=0.032

Эслатма: \* - асосий даражага нисбатан p<0.001 аҳамиятлилик даражаси

Тадқиқот натижаларига кўра, Сафинолнинг дозага боғлиқ таъсири борлиги аниқланди.

Сафинол 5 мг/кг дозада 15 дақиқадан сўнг протромбин вақтига (ПТ) таъсир қилмади, аммо қисман фаолланган тромбопластин вақтини (ҚФТВ) 2,4 марта оширганлигини кўриш мумкин. Сафинолнинг дозасини 10 мг/кг га ошириш, 15 дақиқадан сўнг фақат ҚФТВ 28,8% га сезиларли даражада ошишига олиб келди, 30 дақиқадан сўнг у ПТ вақтини 7 баробарга ва ҚФТВ ни 6,6 баробар камайтди. Бундан ташқари, ПТ таъсири 30-60 дақиқадан сўнг дастлабки натижага қайтди ва ҚФТВ ҳатто 4 соатдан кейин ҳам бошланғичга нисбатан 36,6% га сезиларли даражада ошганлиги аниқланди.

**Сафинол суртма дори воситасининг ўткир захарлилигини аниқлаш** эркак жинсли, тана вазни  $20 \pm 2,0$  г бўлган оқ сичқонларда олиб борилди. Сафинол препаратининг сичқонларда умумий таъсири ва ўткир захарлилигини ўрганиш ушбу препарат нисбатан зарарсиз бирикмаларнинг VI синфига мансуб эканлигини кўрсатди. Сичқонлар тери юзасига қўлланилганда, ўртача ўлим дозаси  $LD_{50} - 7000$  мг/кг дан юқори эканлиги аниқланди.

**Сафинол суртмасининг терапевтик таъсирини баҳолаш** каламушлар танасида ҳосил қилинган геморрагик лезёнларда (экспериментал тери ости гематомаси) такрорий қўллаш билан тажрибадан ўтказилди. Тажрибалар давомида Сафинол суртмасининг терапевтик таъсири Гепарин суртмаси билан таққослаб ўрганилди ҳамда юмшоқ тўқималарнинг геморрагик шикастланиши (ЮТГШ) қийматлари қайд этиб борилди (5-жадвал)

#### 5-жадвал

**Сафинол ва Гепарин суртмаларини каламуш терисининг юмшоқ тўқималари геморрагик шикастланишига терапевтик таъсири интенсивлиги (балл ҳисобида)**

Гр.	Препаратлар	Шикастланишдан кейинги вақт				Σ
		1 соат	1 кун	3 кун	6 кун	
1	Назорат	25 (2-3)	20 (2-3)	14,0 (0-3)	7,0 (0-2)	66
2	Сафинол суртмаси	24 (2-3)	18,0 (1-3)	10,0 (0-2)	0 (0-0)	52
3	Гепарин суртмаси	26 (2-3)	16,0 (1-3)	5,0 (0-2)	0 (0-0)	47

Реакция даражаси учун балл: 0 – кўкаришлар йўқ, 1 – заиф кўк, 2 – оч кўк, 3 – тўқ кўк.

Геморрагик шикастланишдан бир соат ўтгач, назоратдаги ҳайвонларнинг тери ости гематомаларининг интенсивлиги 10 та каламушда 25 бални ташкил этди. 3-куни 10 та ҳайвондан фақат биттасида кўкаришлар бўлмаган, бунда балл ҳисоби 14 ни ташкил этган бўлса, 6-куни 10 та ҳайвондан 4 тасида кўкаришлар йўқолганлиги кузатилди, умумий баллар йиғиндиси 7 ни ташкил қилди. Шу билан бирга, 6 кунлик кузатувдаги бал назорати 66 га тенг эканлиги аниқланди.

Сафинол суртмаси ва Гепарин суртмасидан терапевтик фойдаланиш гематоманинг шикастланиш (кўкаришлар) интенсивлигини пасайтирди. Шунга кўра, ушбу гуруҳларда 6 кунлик баллар йиғиндиси 52 ва 47 ни ташкил этди.

Каламушларнинг юмшоқ тўқималаридаги геморрагик лезёнларининг камайиш вақтининг (кунларда) ўзгариши кўрсатилган ва ўзгариш фоизи ҳисобланган. Шундай қилиб, Сафинол суртмасининг терапевтик таъсири

гематомаларнинг резорбция вақтини 1,34 мартага (\*p =0,008589), Гепарин суртмаси эса 1,52 мартага (\*p=0,001869) қисқартирди ва ўзгаришлар мос равишда -27,6±2,4 % ва -34,2±2,7 % ни ташкил этди.

#### 6-жадвал

**Каламушларда юмшоқ тўқималарнинг геморрагик шикастланишига ўрганилаётган дори воситаларининг таъсири (M±m; n=10)**

№	Ўрганилган препаратлар	Геморрагик жароҳатлардан сўнг тўқималарнинг тикланиш вақти, кун		
		кун	ўзгаришлар %	p
1	Назорат	7,6±0,5 (6-10)	0,0±0,0	
2	Сафинол суртмаси	5,5±0,5 (4-6)	-27,6±2,4	*p=0.008589
3	Гепарин суртмаси	5,0±0,5 (3-5)	-34,2±2,7	*p=0.001869

Эслатма: \* - назоратга нисбатан p-0.001 ишончлилиги

Сафинол суртмаси 10 марта қўлланилганда, каламушларда шикастланган геморрагик юмшоқ тўқималарнинг тикланиш вақтини сезиларли даражада қисқаришини кўрсатди.

Олинган натижалар Сафинол малҳамини ташқи фойдаланиш учун тўғридан-тўғри антикоагулянт сифатида веноз томирлар тромбофлебитининг олдини олиш ва даволаш учун самарали восита сифатида, гематомалар ва қон қуйилиши резорбция жараёнини рағбатлантириш ва тўқималарнинг шишишини камайтириш имкониятини исботлайди.

«**Материаллар ва тадқиқот усуллари**» деб номланган тўртинчи бобда диссертацияда қўлланиладиган реактивлар ва жиҳозлар, синтез қилинган Сафинол моддасининг физик-кимёвий хоссалари ва фармакотоксикологиясини ўрганиш усуллари ва унинг асосида ишлаб чиқилган юмшоқ дори шакли ҳамда унда қўлланилган физик-кимёвий усуллар ёритилган.

#### ХУЛОСАЛАР

1. Сафинол субстанциясини синтез қилиш шароитларини такомиллаштириш жараёнида реакцияни эритувчининг қайнаш хароратида, реакцион муҳит рН 1 тенг бўлганида шунингдек жараён давомийлигини ошириш мақбул эканлиги аниқланиб, бунда маҳсулотнинг чиқиш унуми 10% га ортиши кўрсатилди.

2. ЮССХ (HPLC) ёрдамида Сафинол субстанциясини таҳлил қилишнинг сифат ва миқдорий усули ишлаб чиқилди.

3. Илк бор Сафинол субстанцияси асосида антикоагулянт таъсирга эга бўлган ҳамда тромбоцитлар агрегациясини камайтирадиган ташқи қўллаш учун суртма дори воситаси тайёрланди ва ВФМ лойиҳаси ишлаб чиқилди.

4. Сафинол суртмаси кам захарли бирикмаларнинг VI синфига мансублиги, кумулятив таъсирга эга эмаслиги ва периферик қоннинг миқдорий таркиби ҳамда морфологиясига токсик таъсир кўрсатмаслиги аниқланди.

5. Сафинол суртмаси ташқи фойдаланиш учун тўғридан-тўғри антикоагулянт сифатида қўллаш имконияти, веноз томирларнинг тромбофлебитини олдини олиш ва даволаш, гематомалар ва қон қуйилиши резорбция жараёнини рағбатлантириш ҳамда тўқималарда шиш ҳосил бўлишини камайтириш учун самарали восита сифатида кўрсатилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019. К/В. 37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ  
ХИМИИ**

---

**ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**НАЗАРОВ ГОЛИБ АБДИШУКУР УГЛИ**

**ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ  
СВОЙСТВ САФИНОЛА, ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ  
ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ И СОЗДАНИЕ НОВОЙ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ**

**02.00.10 – Биоорганическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ ПО ХИМИИ (PhD)**

**Ташкент – 2024**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером (B2019.3. PhD/K243) B2022.3. PhD/K243.

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Салихов Шавкат Исмаилович**  
доктор биологических наук, академик.

**Официальные оппоненты:**

**Гафуров Махмуджон Бакиевич**  
доктор химических наук, профессор

**Бобаев Исомиддин Давронович**  
доктор химических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Научно-исследовательский институт химии  
и фармацевтики Узбекистана**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12. 2019.K/B.37.01 при Институте биоорганической химии (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 71-262-35-40, факс: (99871) 262-70-63.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (зарегистрировано под № \_\_\_). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 71-262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.  
(реестр протокола рассылки № «\_\_\_» от \_\_\_\_\_ 2024 г).

**А.С. Тураев**

Заместитель председателя Научного совета по  
Присуждению учёных степеней, д.х.н., академик

**Н.Р. Хашимова**

Учёный секретарь Научного совета по  
присуждению учёных степеней, д.б.н. 0 0 0

**М.Б. Гафуров**

Председатель Научного семинара при  
Научном совете по присуждению учёных  
степеней, д.х.н., профессор

## **Введение (аннотация к диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и необходимость темы диссертации.** В мире антикоагулянты широко используются в профилактике и лечении тромбоэмболических заболеваний и создание высокоэффективных антикоагулянтных препаратов остается одной из актуальных задач. В настоящее время создание препаратов нового поколения, которые применяются против тромбоэмболических заболеваний, оказывающие целенаправленное действие, имеющие мало побочных эффектов на организм и имеющие пролонгирующее действие имеет важное значение

На сегодняшний день в мире для профилактики и лечения таких серьезных осложнений, как ишемический инсульт головного мозга, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен рук и ног, развивающихся в результате тромбоэмболии проводятся широкие научные и прикладные исследования по разработке современных методов при создании эффективных препаратов с улучшенными терапевтическими свойствами химиотерапевтических препаратов, уменьшению их побочных эффектов на организм, увеличению продолжительности действия. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям в таких направлениях, как разработка методов создания препаратов с высокой антикоагулянтной активностью, определение механизмов терапевтического действия и создание промышленных технологий их производства.

В нашей стране особое внимание уделяется разработке новых эффективных импортозамещающих лекарственных препаратов на основе местного сырья, обеспечению населения качественными лекарственными средствами. В Стратегии действий<sup>1</sup> по дальнейшему развитию Республики Узбекистан и Концепции<sup>2</sup> развития науки до 2030 года определены задачи «...увеличения производства в области фармацевтики...». В связи с этим является актуальной разработка биологически активных веществ с местными антикоагулянтными свойствами, проведение физико-химических анализов, а также создание на основе полученных веществ различных лекарственных форм, исследование их биологической активности и фармакологических свойств для использования в медицинской практике.

Данное диссертационное исследование в определенной степени послужит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года № УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», Указе Президента Республики Узбекистан №

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПФ-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 29 октября 2020 года № ПФ-6097 «Об утверждении концепции развития науки до 2030 года».

УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 года № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 12 августа 2020 года № ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям «химия» и «биология»», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Зависимость научных исследований от приоритетов развития республиканской науки и техники.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

#### **Степень изученности проблемы.**

Зарубежными учеными проведены исследования по изучению препаратов с антикоагулянтным действием, изучению их биологической активности против кровотечений. В частности, учёные Horil и Holf в 1918 году выделили гепарин из печени животных. В 1936 г. Бринхаус и др. установили, что антикоагулянтное действие гепарина осуществляется через один из компонентов плазмы, который они рекомендовали назвать это вещество кофактором гепарина. Три десятилетия спустя было обнаружено, что антитромбин III представляет собой белок плазмы, который быстро инактивирует тромбин и фактор Ха. Варфарин занимает особое место среди антикоагулянтов непрямого действия. Варфарин был внедрен в клиническую практику в начале 50-х годов 20 века. Варфарин, в зависимости от медицинского применения, представляет собой антикоагулянтный препарат, широко применяемый при лечении значительной части населения США и Европы. Карл Линк синтезировал варфарин в 1948 году в результате своих исследований антикоагулянтов, а в 1951 году начались первые эксперименты по использованию варфарина в медицинских целях, а с 1954 года препарат было разрешено использовать в клинической практике. Механизм действия варфарина был полностью раскрыт лишь через 30 лет после открытия препарата. В зарубежной клинической практике варфарин на протяжении нескольких десятилетий служил основным антикоагулянтом, применяемым для профилактики и лечения тромбозов.

В странах СНГ Бокаревым И.Н. с сотрудниками проведены исследования возможности применения растворимой формы ацетилсалициловой кислоты — Аспелизина — для парентерального введения и эффективности сочетания тиклопедина (коммерческое название Тиклид) с Диабетоном для коррекции хронического внутрисосудистого микросвертывания крови у больных сахарным диабетом, а также комбинации Тиклида с ацетилсалициловой кислотой.

В нашей стране сотрудниками Института биоорганической химии имени акад. А.С. Садыкова АН РУз разработана субстанция Сафинола, антикоагулянтное действие установлено профессорами Ю.С.Сухановым,

Г.Т.Черненко, научным сотрудником Е. П. Мельниковой, а М. А. Худойбердиевым, Ф. И. Ибрагимовым, Л. Л. Калининской, Ш. И. Салиховым получен патент на изобретение «Использование в качестве антикоагулянта крови и способ его получения» [UZ IAP 02452]. Этими учеными проведены научные исследования по синтезу субстанции препарата сафинол с антикоагулянтным действием и созданию на его основе лекарственных форм, а также оформлено специальное свидетельство на применение в качестве антикоагулянтного препарата в медицинской практике.

Несмотря на то, что был разработан способ получения субстанции Сафинола, реакции модификации и оптимальные условия реакции недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований. В связи с этим актуальным является получение сополимеров субстанции Сафинола содержащих биологически активные соединения, исследование биологической активности, физико-химических свойств, так как они перспективны для профилактики наружного геморроя, филиоза, перифлебита, отеков (повреждение и ушибы), в том числе мышечных тканей, сухожилий, суставов и подкожных гематом.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена работа.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ Института биоорганической химии по направлению «Идентификация и структурно-функциональные исследования иммуотропных и противоопухолевых соединений природного происхождения» (2021-2023 гг).

**Целью исследования** является разработка новой формы лекарственного препарата Сафинол с улучшенными фармакологическими свойствами.

**Задачи исследования:**

- подбор оптимальных условий для синтеза субстанции Сафинол;
- изучение физико-химических, а также спектральных свойств субстанции Сафинол;
- стандартизация субстанции Сафинол и разработка проекта нормативно-технической документации;
- разработка мягкой лекарственной формы для наружного применения на основе субстанции Сафинол;
- изучение антикоагулянтных свойств субстанции и разработанной лекарственной формы Сафинола.

**Объектами исследования** является сополимерная субстанция Сафинол, полученная на основе салициловой кислоты, формалина и  $\epsilon$ -аминоэнантной кислоты.

**Предметом исследования** является разработка мягкой лекарственной формы субстанции Сафинол и определение её физико-химических свойств.

**Методы исследования.** При выполнении исследований использовались химические (кислотный гидролиз), физико-химические (УФ-,

ИК-), хроматографические (ВЭЖХ), фармако-токсикологические методы исследований.

**Научная новизна диссертационного исследования** состоит в следующем:

впервые при синтезе Сафинола выход продукта был увеличен до 10% за счет реакции с растворителем (температура кипения 100°C, pH-1,0), а также за счет увеличения продолжительности процесса, и подобраны оптимальные условия реакции;

определены реакционные активности в орто- и пара-состояниях механизма химического синтеза при образовании вещества Сафинол;

впервые с использованием ВЭЖХ разработан метод качественного и количественного анализа субстанции и формы мази Сафинол;

доказаны спектральными методами показатели кинетики гидролиза субстанции Сафинол при значениях pH-2, pH-5,6, pH-7 и pH-10;

на основе субстанции Сафинол разработан оптимальный состав мягкой лекарственной формы для наружного применения с антикоагулянтным действием.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Разработан эффективный метод синтеза субстанции сафинол путем изменения некоторых параметров реакции получения вещества;

разработан метод ВЭЖХ для качественного и количественного анализов субстанции и мягкой лекарственных формы сафинола. Полученная этим методом хроматограмма, использована при стандартизации лекарственных форм сафинола;

разработан метод анализа (ИК-спектроскопия) субстанции сафинола, на основе которого можно получить сведения о химическом строении молекулы, исходя из природы новых связей, образующихся в результате реакции, колебаний функциональных групп в ИК-спектре (валентность, деформация) на основе сравнения спектров веществ, образующихся в результате реакции, с исходными веществами;

Технология мягкой лекарственной формы на основе субстанции сафинола разработана в соответствии с требованиями к лекарственным средствам, описанными в ГФ XI. Компоненты для мягкой лекарственной формы сафинола были подобраны из основ, аналогичных гепариновой мази, а в качестве действующего вещества в состав включена субстанция сафинола, что в итоге позволило получить мягкую лекарственную форму с антикоагулянтной активностью;

Проведены доклинические испытания мягкой лекарственной формы препарата сафинол, получена мазь как эффективное антикоагулянтное средство для профилактики и лечения венозных тромбозов, травм и подкожных гематом.

**Достоверность результатов исследований** полученных производных подтверждается использованием современных физико-химических и биологических методов исследования; обсуждением на республиканских и международных научных конференциях, а также публикацией экспериментальных результатов в республиканских и зарубежных научных

журналах, признанных Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследований заключается в том, что изучены оптимальные условия синтеза субстанции сафинол, изучена очистка субстанции, ее физико-химические и спектральные свойства, определена кинетика гидролиза субстанции с помощью УФ-спектрального анализа, разработаны и метрологически проанализированы хроматографические стандарты сафинола, осуществлен подбор основ для мягкого лекарственного средства на основе субстанции сафинола, разработана технология получения мягкой лекарственной формы, проведен физико-химический анализ полученного средства, разработаны стандартные образцы мази сафинол для хроматографического анализа, а также достоверно показаны результаты исследований по определению количества составных компонентов препарата.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что результаты физико-химического и фармакологического исследований, подтвержденные современными биоорганическими методами, раскрывают специфические свойства и фармакологические свойства субстанции сафинол, включая оценку прямой и непрямой антикоагулянтной активности вещества, а также влияние на агрегацию и количество тромбоцитов, а также результаты послужат для оценки острой токсичности, кумулятивных свойств, хронической токсичности и терапевтического эффекта мази сафинол, а также для получения и применения эффективных препаратов с антикоагулянтными свойствами.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по изучению физико-химических и антикоагулянтных свойств, оптимизации технологии получения субстанции и созданию новой лекарственной формы сафинола:

получен патент на полезную модель Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на мягкую лекарственную форму сафинола, оказывающего антикоагулянтное действие при сгущении крови (№ FAP 01455). В результате появилась возможность организовать серийное производство мягкого лекарственного средства с антикоагулянтным свойством;

хроматографический (ВЭЖХ) метод для количественного и качественного анализа субстанции и мягкой лекарственной формы сафинола был использован при реализации количественного анализа полимерных и сополимерных веществ в проекте «International Science and Technology Center Projects» Синьцзянского института физики и химии Китайской академии наук при изучении субстанции Сафинола и полученных на его основе мазевой лекарственной формы (справка Синьцзянского института физики и химии Китайской академии наук). В результате этот метод позволил качественно и количественно изучить и определить механизмы активности биологически активных полимерных и сополимерных веществ против рака.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждены на 4 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 8 научные статьи, в том числе 6 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации научных результатов диссертаций. Получен 1 патент на полезную модель.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 119 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан. Излагаются научная новизна и практические результаты исследования, научно-практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Классификация и механизм действия антикоагулянтов»** осуществлен подробный анализ результатов научных исследований по теме диссертации, посвященный тяжелым осложнениям тромбозологии, тромболитическим препаратам, используемым в медицинской практике, антикоагулянтам и их классификации, типам и механизмам действия. Представлены результаты современного исследования по использованию мягких лекарственных форм в виде мазей, методам их извлечения, а также описание антикоагулянтного вещества Сафинол.

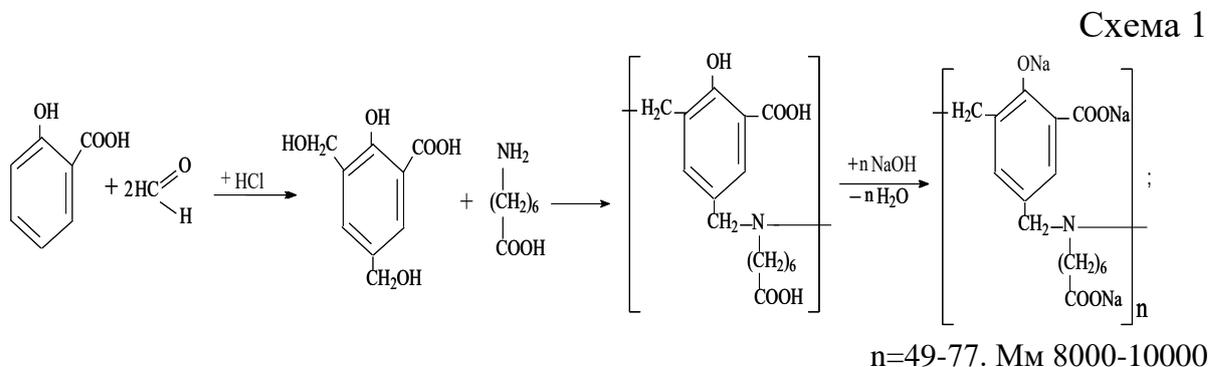
Во второй главе диссертации **«Усовершенствование процесса синтеза субстанции Сафинол»**, проведен подбор оптимальных условий синтеза субстанции, изучение степени очистки полученного соединения и его физико-химических и спектральных свойств, показан анализ ИК-спектров Сафинола и салициловой кислоты, УФ-спектра кинетики гидролиза субстанции, разработаны хроматографические стандарты Сафинола и проведен метрологический анализ, выбраны основные вещества для приготовления мягкой лекарственной формы в виде мази на основе субстанции Сафинол, разработаны методы стандартизации для количественного определения входящих веществ.

Третья глава диссертации **«Фармакологические исследования субстанции и мази Сафинол»** содержит результаты изучения фармакологических свойств субстанции, включая оценку прямого и непрямого антикоагулянтного действия, оценку влияния на агрегацию и количество тромбоцитов, а также результаты изучения общей токсикологии.

Субстанция Сафинол – это биологически активное соединение в виде гигроскопичного порошка светло-желтого цвета, без запаха, обладающее антикоагулянтным действием и представляющее собой сополимер на основе салициловой кислоты, формалина и ε-аминоэнантной кислоты. Субстанция хорошо растворима в воде, почти нерастворима в хлороформе, ацетоне и эфире.

В связи с тем, что одним из основных недостатков при получении Сафинола является низкая производительность продукта, а также несколько стадий процесса очистки, были проведены работы по усовершенствованию процесса получения соединения Сафинол с повышением производительности синтеза и упрощению технологического процесса.

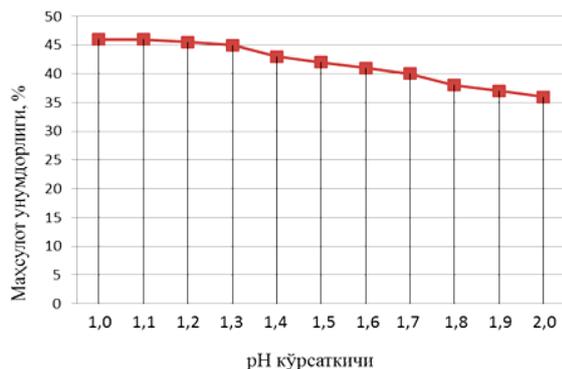
Последовательность химического синтеза представлена на схеме 1.



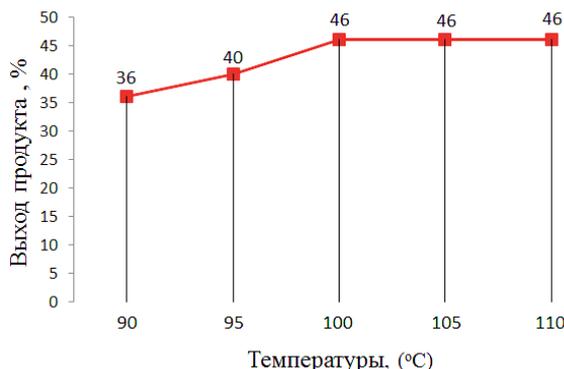
Синтез субстанции Сафинол проводили в среде при pH=2, температуре 90°C и продолжительности процесса 6 часов. Выход продукта составил 36%.

**Усовершенствование процесса синтеза субстанции Сафинол.** С целью улучшения процесса синтеза и увеличения выхода конечного продукта был проведен подбор оптимальных условий при изменении кислотного числа среды в диапазоне от pH 2 до pH 1, изменении температурного режима и изменении длительности проведения синтеза.

Полученные результаты показали, что с увеличением кислотного числа в процессе синтеза выход продукта значительно увеличивается (рис.1). При синтезе Сафинола при pH 1,1 происходит наибольшее увеличение выхода продукта на 10% по сравнению с исходным.



**Рис.1. Влияние показателя pH на на выход продукта Сафинол в процессе синтеза (температура 100°C)**



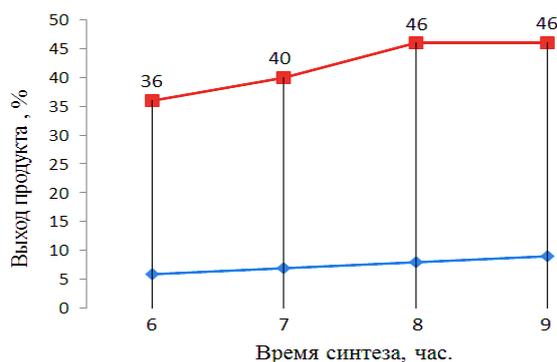
**Рис.2. Влияние температуры на выход продукта Сафинол в процессе синтеза**

Эксперименты с повышением температуры до 110°C показали, что наибольшее увеличение выхода продукта до 46% происходит при 100°C

(рис.2). Дальнейшее повышение температуры не влияет на увеличение выхода конечного продукта.

Дополнительно была исследована зависимость выхода конечного продукта от изменения длительности проведения синтеза в интервале от 6 до 9 часов, и было обнаружено, что выход вещества до 46% увеличивается в первые два часа, а дальнейшее увеличение синтеза не влияет на выход Сафинола (рис.3).

Проведение реакции в промежутке времени 6-9 ч выход продукта первые два часа возрос и после 8 часов количество продукта не изменялось.



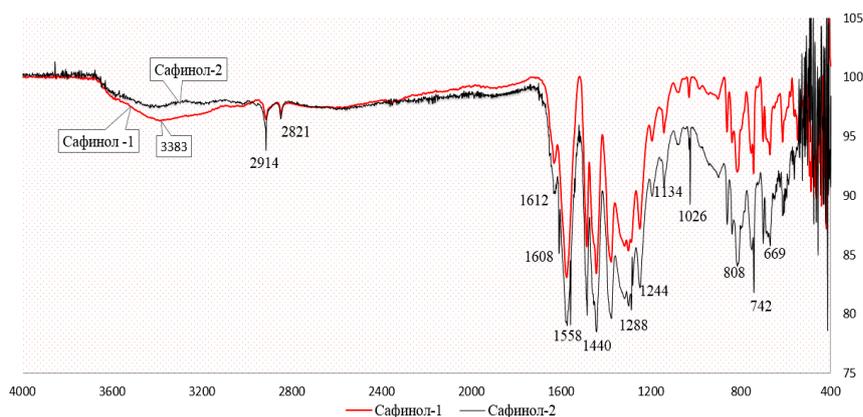
**Рис.3. Влияние длительности проведения синтеза на выход продукта Сафинол**

В результате подбора оптимальных условий при проведении синтеза было определено, что выход субстанции Сафинол напрямую зависит от рН, температуры и длительности проведения реакции. Улучшенный процесс синтеза осуществляется в течение 8 часов при рН среды 1,1 и температуре 100<sup>0</sup>С. При этом выход готового продукта увеличивается до 46%.

В ходе исследований была проведена работа по снижению количества потерь и повышению чистоты вещества за счет выбора эффективного и удобного метода очистки продукта синтеза и изменения концентрации растворителей.

Эксперименты показали, что этиловый спирт является приемлемым растворителем для этой цели. Концентрация спиртового раствора составляет 15%. Потери в зависимости от концентрации раствора могут составлять до 15-20%. В процессе очистки от непрореагировавших веществ в веществе, полученном усовершенствованным процессом синтеза, использовалась смесь 15% этилового спирта и 0,2% раствора хлорида натрия в соотношении 1:2 и, следовательно, величина потерь в процессе очистки по сравнению с исходной. полученная масса составляла в среднем 15%. При этом после очистки 100 г вещества его масса составила в среднем 85±1 г.

**Анализ ИК-спектра Сафинола.** Для Сафинола, полученного по усовершенствованной технологии, с использованием ИК-спектроскопии (рис.4) проведен анализ полученной структуры в сравнении с исходным соединением.



**Рис.4. ИК-спектр вещества Сафинол. Сафинол-1. Исходный продукт. Сафинол-2. Продукт, полученный по новой технологии**

ИК-анализ показал, что области поглощения, зарегистрированные в образцах обоих веществ не отличаются друг от друга. Валентность колебания гидроксильных групп наблюдается в диапазоне 3383 и 2914  $\text{см}^{-1}$ . Эти максимумы поглощения отличаются от других максимумов поглощения своей равномерной шириной. Кроме того, в этой области также наблюдались максимумы поглощения валентных колебаний, принадлежащие  $\text{NH}_2$ -группам.

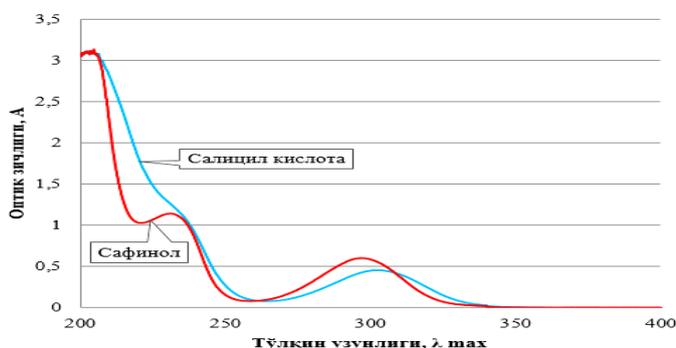
Максимумы поглощения деформационных колебаний групп  $\text{-C=O}$  наблюдаются при 1612-1608  $\text{см}^{-1}$ , в то время как максимумы поглощения, принадлежащие группам  $\text{COONa}$ , наблюдаются при 1558  $\text{см}^{-1}$ . Показано, что максимумы деформационного поглощения, принадлежащие метиленовым группам ( $\text{=CH}_2$ ), интенсивно стабильны при 14-40  $\text{см}^{-1}$ . Максимумы поглощения, относящиеся к  $\text{N-C}$  связям в молекуле Сафинола, наблюдались при умеренной интенсивности при 1134-1026  $\text{см}^{-1}$ .

Дополнительно, присутствие максимумов поглощения в области отпечатка пальца при 808-742 и 669  $\text{см}^{-1}$ , принадлежащих четырехзамещенному бензолу, позволяет сделать вывод о структуре субстанции Сафинол.

Для определения стабильности субстанции проведено сравнительное состояние стабильности субстанции Сафинол в растворах в диапазоне рН 2 и рН 10 в сравнении с салициловой кислотой. Известно, что начальная скорость и степень ограничения гидролиза сополимеров во многом зависят от мономерного состава и функциональных групп в химическом составе сополимера.

В УФ-спектре субстанции Сафинола характерные для салициловой кислоты максимумы поглощения сохраняются в частично смещенном состоянии (гипсохром), так как известно, что эти максимумы поглощения в салициловой кислоте являются максимумами, обусловленными  $p \rightarrow p^*$  и  $n \rightarrow p^*$  электронными переходами. В УФ-спектре салициловой кислоты наблюдались максимумы  $A_{0,421}$  при 308 нм и  $A_{1,099}$  при 234 нм. Сравнительное исследование спектров субстанции Сафинол и салициловой кислоты показывает, что гипсохромный сдвиг на 10-15 нм в величине

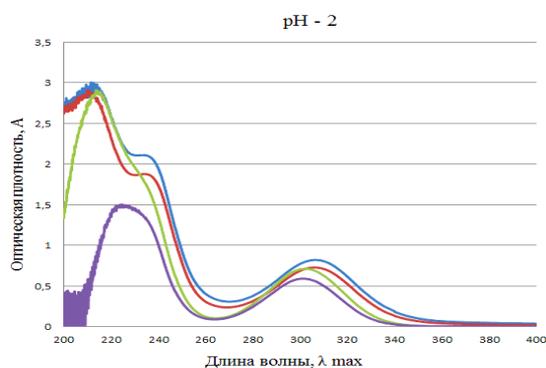
максимума поглощения субстанции Сафинол по сравнению с салициловой кислотой служит основным показателем, доказывающим, что новый продукт Сафинол образуется за счет введения электронно-донорной группы в салициловую кислоту.



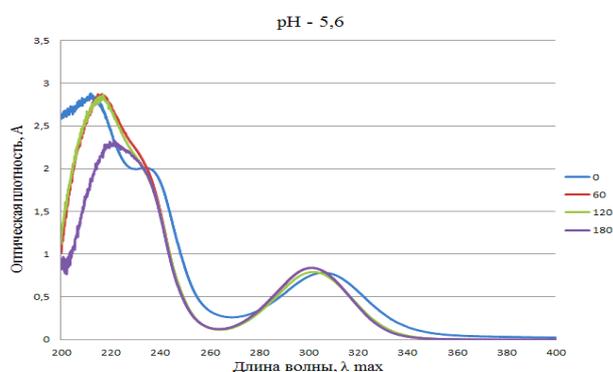
**Рис.5. УФ-спектр субстанции Сафинола и салициловой кислоты**

С целью оценки кинетики гидролиза Сафинола был изучен уровень гидролиза вещества в растворах с различным рН среды. Процесс гидролиза осуществляли методами гидролиза сополимерных веществ в кислой, нейтральной и щелочной средах, приведенными в литературе, для чего использовали универсальный буферный раствор (0,04 М раствор фосфатной, уксусной и борной кислот и 0,2 н. NaOH). Процесс гидролиза проводили при рН 2, рН 5, рН 7 и рН 10. Растворы исследовали во временных интервалах 0, 60, 120 и 180 минут.

Из результатов гидролиза в буферной смеси с рН 2 (рис.6) видно, что субстанция Сафинол чувствительна к кислой среде, и гидролиз усиливается с увеличением времени. В буферном растворе Сафинола с рН среды 2 оптическая плотность при 308 нм исходно составляла А-0,813, через 180 мин максимумы уменьшались до А-0,583, интенсивность снижалась в зависимости от времени, показатели оставались неизменными даже через 180 мин в это рН среды. Так, при рН среды 2 наблюдается кислотный гидролиз Сафинола. По результатам установлено, что при рН 5,6 – гидролиз вещества Сафинол не наблюдается.



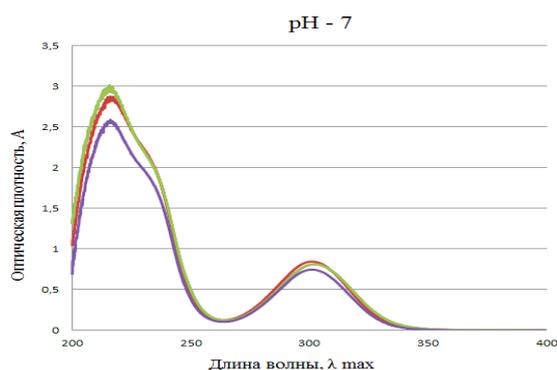
**Рис.6. Результаты спектра гидролиза и кривая зависимости интенсивности от времени при рН 2 вещества Сафинол**



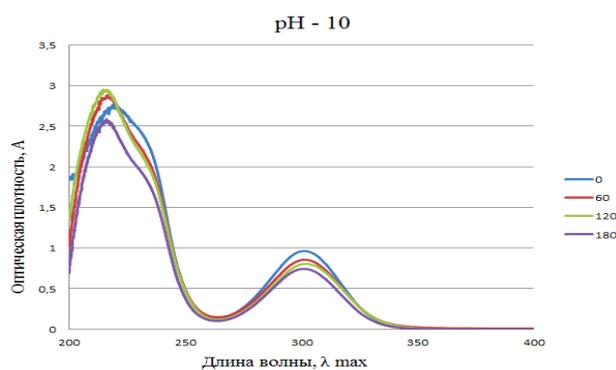
**Рис.7. Результаты спектра гидролиза и кривая зависимости интенсивности от времени при рН 5,6 вещества Сафинол**

В результате проведенного гидролиза в буферной смеси с рН 5,6 (рис.7) начальная интенсивность Сафинола при 308 нм составила А-0,816, а через 180 минут максимумы изменились до А-0,823. Было обнаружено, что показатель интенсивности вещества Сафинол в этой среде рН практически не изменяется во времени.

По результатам гидролиза, проведенного в буферной смеси с рН 7 (рис. 8), было установлено, что чувствительность субстанции Сафинола к среде с нейтральным рН через 180 минут несколько снижается по сравнению с первоначальными результатами.



**Рис.8. Результаты спектра гидролиза и кривая зависимости интенсивности от времени при рН 7,0 вещества Сафинол**



**Рис. 9. Результаты спектра гидролиза и кривая зависимости интенсивности от времени при рН 10,0 вещества Сафинол**

Раствор с рН 7 первоначально имел оптическую плотность А-0,801 при 308 нм, а через 180 минут наблюдалось изменение максимумов до А-0,742. Установлено, что субстанция Сафинола не изменяет оптическую плотность в данной среде рН и в незначительной степени гидролизуеться. По результатам гидролиза, проведенного в буферной смеси с рН 10 (рис. 9), субстанция Сафинол показала высокую чувствительность к щелочной среде, уровень гидролиза возрастал с увеличением единицы времени.

Если раствор Сафинола рН 10 имеет показатель интенсивности А-0,959 при 308 нм в начальный период, то через 180 мин максимум снижается до А-0,696.

Таким образом, щелочной гидролиз Сафинола наблюдается при рН 10 среды. Сафинол устойчив к рН 7 и ниже, то есть к кислым средам (рН 5,6), а при повышении кислотности (при рН 2) наблюдается гидролиз.

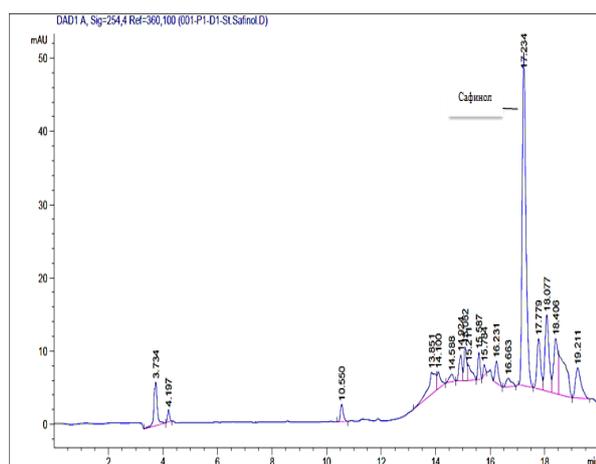
На следующем этапе исследований для качественного и количественного анализа субстанции Сафинол был использован метод ВЭЖХ, один из современных физико-химических методов, широко используемых в литературе.

**Хроматографический анализ субстанции Сафинол** проводили с использованием хроматографа серии 1200 Agilent Technologies HPLC с ВЭЖХ при длине волны 254 нм, в изократическом режиме. По результатам

предварительного анализа установлено, что время выхода Сафинола 17-18 минута (рис.10).

Установлено, что основным веществом в составе субстанции является  $71,38 \pm 2,84$  % сафинола.

Анализ был повторен 5 раз, и, поскольку отклонений на хроматограмме не наблюдалось, эта хроматограмма была принята в качестве стандарта субстанции Сафинола и использована в дальнейших процедурах стандартизации. Субстанцию Сафинола, полученную в 5 партиях, анализировали по разработанной методике. Количество основного действующего вещества определяли по методу ВЭЖХ.



**Рис.10. ВЭЖХ Хроматограмма субстанции Сафинола**

**Таблица 1**  
**Метрологическое описание метода количественного определения сафинола**

№	Серия вещества	Количество Сафинола в веществе %	Метрологические характеристики
1	02.10.2019	72,3	$f=4$ $S_x=0,7$ $S=1,58$ $X_{\text{ср}}=71,38$ $\Delta X=2,84$ $\varepsilon_{\text{ср}}=3,99\%. P=0,01$
2	10.10.2019	71,1	
3	21.10.2019	70,9	
4	15.11.2019	73,4	
5	20.12.2019	69,2	

Использование метода ВЭЖХ для качественной и количественной оценки субстанции Сафинола дает точные и эффективные результаты. Выявлена возможность использования разработанного метода при дальнейшей стандартизации лекарственных форм Сафинола.

**Подбор состава входящих компонентов.** Для создания мягкой лекарственной формы в виде мази был проведен подбор состава входящих компонентов. Дифильные основы (в эмульсиях типа масло/вода и вода/масло) являются одной из наиболее перспективных групп среди всех основ, благодаря их способности образовывать устойчивые эмульсии с веществами различной природы и высоким резорбционным свойством. Для приготовления мази Сафинол, обладающей антикоагулянтными свойствами был использован эмульгатор № 1, относящийся к группе дифильных основ. Для разработки состава формы препарата дополнительно были использованы такие компоненты, как анестезин (обезболивающее средство), бензилникотинат (усилитель резорбции), вода, подсолнечное масло, медицинский вазелин, глицерин (наполнитель) и нипагин, нипазол (консервант). С использованием компонентов в различном соотношении получено 5 образцов мягкой лекарственной формы в виде мази (табл.2).

Таблица 2

## Образцы мягкой лекарственной формы в виде мази

Компоненты	Количество				
	1	2	3	4	5
Вещество Сафинол, г ВФС 42 Уз-2793-2015	0,160	0,165	0,170	0,175	0,200
Анестезин, г (ФС 42-3024-00)	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
Бензилникотинат, г (ФС 42-2160-84)	0,04	0,08	0,08	0,08	0,1
Дистиллированный глицерин, мл. (ГОСТ 6824)	8,0	8,8	9,7	11,2	12,0
Медицинский вазелин, г (ФС 42-2456-97)	4,0	4,005	5,0	5,0	5,9
Косметический стеарин, г (ТУ 10-04-02-83-91)	2,0	2,1	2,2	3,0	3,5
Подсолнечное масло, г (ГОСТ 8808-91)	3,5	4,0	4,0	5,0	5,5
Эмульгатор № 1, г (натрий лаурил сульфат) (ФС 42-3821-99)	5,0	5,5	5,5	6,5	8,0
Нипагин, г (ФС 42-1460-89, ND 42-7043-97)	0,15	0,2	0,2	0,3	0,4
Нипазол, г (ВФС 42-2079-91)	0,15	0,15	0,15	0,25	0,40
Очищенная вода, 100 мл (ФС 42-269-97)	75	72,5	70	65	60
Всего	100 г	100 г	100 г	100 г	100 г

В результате проведенных исследований по удельной активности, реологическим свойствам и некоторым физико-химическим показателям было определено, что состав №3 является наиболее оптимальным, для которого были изучены такие показатели препарата, как органолептические и физико-химические свойства, внешний вид, цвет, запах, показатель pH, термостабильность, консистенция и дисперсность.

**Количественный анализ мази Сафинола.** Разработанный метод ВЭЖХ для стандартизации субстанции Сафинол был применен для количественного анализа компонентов, входящих в мазь Сафинол (рис.11).

Таблица 3

## Метрологическое описание метода количественного определения содержания мази Сафинол

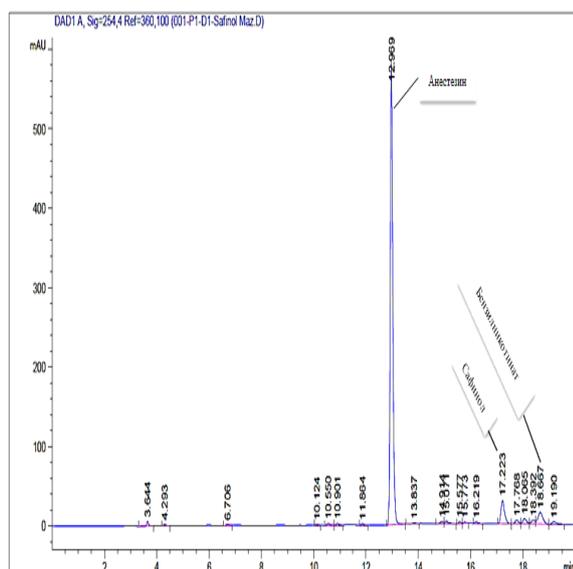


Рис. 11. ВЭЖХ анализ компонентов, содержащихся в мази Сафинол

№	Серия вещества	Анестезин	Сафинол	Бензилникотинат
		Количества (%)		
1	02.09.2020	2,67	0,155	0,075
2	11.10.2020	2,68	0,153	0,072
3	21.11.2020	2,64	0,153	0,076
4	14.12.2020	2,66	0,151	0,076
5	07.01.2021	2,67	0,152	0,075
	Метрологические характеристики	f=4 S <sub>x</sub> =0,007 S=0,015 X <sub>ȳp</sub> =2,66	f=4 S <sub>x</sub> =0,001 S=0,001 X <sub>ȳp</sub> =0,15	f=4 S <sub>x</sub> =0,001 S=0,002 X <sub>ȳp</sub> =0,07

По результатам анализа установлено, что время выхода анестезина с высокой интенсивностью находится в интервале 13-14 минут, Сафинола в виде симметричного пика на 17-18 минуте (рис.11).

Согласно проведенному количественному анализу, было определено, что образец весом 100 г содержит в среднем 2,66% анестезина, 0,153% сафинола и 0,075% бензилникотината. Было установлено, что полученные результаты соответствуют предельному диапазону (10-15%) количественных потерь, указанных в требованиях Фармакопеи РУз I к мазям. Изученные органолептические и физико-химические свойства полученной мази также показывают соответствие требованиям Фармакопеи РУз I для мягких лекарственных средств в виде мазей.

**Оценка непрямого антикоагулянтного действия Сафинола.** С целью оценки непрямого антикоагулянтного действия Сафинола было проведено изучение механизма действия вещества на процесс гемостаза плазмы крови, изучение антикоагулянтной активности при введении животным (кроликам), определение наиболее эффективной дозы вещества, наступление антикоагулянтного эффекта и периодичность процесса.

**Таблица 4**

**Показатели коагулограммы при внутривенном введении кроликам Сафинола и гепарина**

Показатель и	Время исследования, мин						
	Начальный	15	30	60	120	180	240
Гепарин, доза 5 мг/кг							
ПВ, сек	12±1,0	>300	48±3,3 +300% *p=0.00014	32±2,5 +167% *p=0.0007	28,8±2,0 +140% *p=0.0006	24±2,1 +100% *p=0.0036	20,0±1,6 +66,7% *p=0.0159
АЧТВ, сек	25±1,6	>300	84±6,4 +236% *p=0.00029	37±2,8 +48% *p=0.0137	25±1,6	25±1,6	20±1,5
Сафинол, доза 5 мг/кг							
ПВ, сек	12,3±1,0	12,3±1,0	11,7±0,3	11,1±1,2	11,3±1,0	11,5±1,0	11,7±0,2
АЧТВ, сек	36,3±2,8	88,7±5,6 +144% p<0.001	44,4±3,4 +22,3% p=0.125	44,6±3,0 +23% p=0.099	46,9±2,6 +29,2% *p=0.04	42,3±3,6	37,8±2,6
Сафинол, доза 10 мг/кг							
ПВ, сек	12,4±1,8	12,9±1,0	85,8±7,2 +592% *p=0.00018	14,2±1,1 +14,5% p=0.43247	12,8±2,0	13,0±1,2	11,7±1,0
АЧТВ, сек	35,4±2,6	45,6±3,0 +28,8% *p=0.0501	233,2±21 +558,8% *p=0.00024	45,6±3,0 +29% *p=0.0501	46,3±2,6 +31% *p=0.0314	55,3±4,6 +56% *p=0.0131	48±3,4 +35,6% *p=0.032

Примечание: \* p<0,001 по сравнению с контролем

В качестве препарата сравнения был использован антикоагулянтный препарат в виде мази – Гепарин. Однократное внутривенное введение гепарина в дозе 5 мг/кг вызывает выраженную гипокоагуляцию в течение 15 минут и увеличивает тромбопластиновое время (ТВ) в 3-4 раза. Высокий

уровень гипокоагуляции сохраняется через 60 мин, снижается со 120 мин и приближается к исходному состоянию на 180-240 минуте.

По результатам исследования установлено, что Сафинол оказывает дозозависимое действие.

Сафинол в дозе 5 мг/кг не влиял на протромбиновое время (ПВ) через 15 минут, но повышал АЧТВ в 2,4 раза. Увеличение дозы Сафинола до 10 мг/кг увеличивало АЧТВ на 28,8% через 15 мин, а через 30 мин уменьшало ПВ в 7 раз и АЧТВ в 6,6 раза. Возвращение ПВ к исходному результату происходило через 30-60 мин, а АЧТВ, даже через 4 часа после введения, повышалось на 36,6% (табл. 4).

**Изучение острой токсичности мази Сафинол.** Для мази Сафинол было проведено изучение острой токсичности при накожном применении на белых мышах массой тела  $20 \pm 2,0$  г. Результаты изучения острой токсичности показали, что мазь Сафинол относится к VI классу относительно безвредных соединений с  $LD_{50} \geq 7000$  мг/кг. При ежедневном пероральном введении не оказывает токсического действия на количественный состав и морфологию периферической крови и функции печени и почек экспериментальных животных.

**Оценку терапевтического эффекта мази Сафинол** проводили по результатам эксперимента с повторным применением при геморрагических поражениях (экспериментальной подкожной гематоме), образовавшихся в организме крыс. В ходе экспериментов изучался терапевтический эффект, а также геморрагическое повреждение (ГПМТ) мягких тканей после использования мази Сафинол в сравнении с мазью Гепарин (табл.5).

Через час после геморрагического повреждения интенсивность подкожных гематом контрольных животных составила 25 баллов у 10 крыс. На 3-й день только у 1 из 10 животных не было кровоподтеков, что соответствует 14 баллам, а на 6-й день у 4 из 10 животных не было синяков, что в сумме составило 7 баллов. Между тем контрольный балл на 6-й день наблюдения составил 66.

**Таблица 5**

**Интенсивность терапевтического действия мази Сафинол и Гепарин на геморрагические повреждения мягких тканей кожи крыс (в баллах)**

Гр.	Препараты	Время после повреждения				Σ
		1 час	1 день	3 день	6 день	
1	Контроль	25 (2-3)	20 (2-3)	14,0 (0-3)	7,0 (0-2)	66
2	Мазь Сафинол	24 (2-3)	18,0 (1-3)	10,0 (0-2)	0 (0-0)	52
3	Мазь Гепарин	26 (2-3)	16,0 (1-3)	5,0 (0-2)	0 (0-0)	47

Степень реакции баллах для: 0 – отсутствие синяка, 1 – слабое посинение, 2 – четкое посинение, 3 - интенсивное посинение.

Применение мази Сафинол и Гепарин уменьшало выраженность гематомных повреждений (синяков). Сумма 6-дневных баллов в этих группах составила 52 и 47 баллов, соответственно.

В таблице 6 показано изменение времени уменьшения геморрагических поражений мягких тканей крыс. Применение мази Сафинол сократило сроки рассасывания гематом в 1,34 раза (\* $r=0,008589$ ), а мази Гепарин в 1,52 раза

(\*r=0,001869), и соответственно изменения составили  $-27,6\pm 2,4\%$  и  $-34,2\pm 2,7\%$ .

**Таблица 6**

**Влияние исследуемых препаратов на геморрагическое повреждение мягких тканей у крыс ( $M\pm m$ ; n=10)**

№	Изученные препараты	Время восстановления тканей после геморрагических повреждений, дни		
		день	% изменения	p
1	Контроль	7,6±0,5 (6-10)	0,0±0,0	
2	Мазь Сафинол	5,5±0,5 (4-6)	-27,6±2,4	*p=0.008589
3	Мазь Гепарин	5,0±0,5 (3-5)	-34,2±2,7	*p=0.001869

Примечание: \* p-0.001 надежности относительно контроля

Полученные результаты показали, что при 10-кратном применении мази Сафинол значительно сократились сроки восстановления геморрагических повреждений мягких тканей у крыс.

Полученные результаты доказывают возможность применения мази Сафинол в качестве антикоагулянта прямого действия для наружного применения в качестве эффективного средства для профилактики и лечения тромбозов венных сосудов, способствующего процессу рассасывания гематом и тромбов и уменьшению отека тканей.

В четвертой главе «**Материалы и методы исследований физико-химических свойств и фармакотоксикологии Сафинола**» приведены использованные реактивы и приборы, методы исследований физико-химических свойств и фармакотоксикологии синтезированного Сафинола, а также методы оценки острой токсичности и терапевтического эффекта разработанного средства для наружного употребления.

## **ВЫВОДЫ**

1. Проведен подбор оптимальных условий для синтеза субстанции Сафинол с увеличением выхода конечного продукта на 10% за счет проведения реакции в среде с pH 1 при температуре кипения растворителя, а также увеличения периода процесса.

2. Разработан качественный и количественный метод анализа субстанции Сафинола методом ВЭЖХ.

3. Впервые на основе субстанции Сафинол получена мягкая лекарственная форма в виде мази для наружного применения, обладающая антикоагулянтным эффектом, дополнительно снижающим агрегацию тромбоцитов и разработан проект ВФС.

4. Определено, что мазь Сафинол относится к VI классу малотоксичных соединений, не обладает кумулятивным действием и не оказывает токсического действия на количественный состав и морфологию периферической крови.

5. Показана возможность применения мази Сафинол в качестве антикоагулянта прямого действия для наружного применения, в качестве эффективного средства для профилактики и лечения тромбозов венных сосудов, способствующего процессу рассасывания гематом и тромбов и уменьшению отека тканей.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC  
CHEMISTRY**

---

**INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

**NAZAROV GOLIB ABDISHUKUR OGLI**

**STUDY ON PHYSICOCHEMICAL AND ANTICOAGULANT  
PROPERTIES OF SAFINOL, OPTIMIZATION PRODUCTION  
TECHNOLOGY OF SUBSTANCE AND CREATION OF A NEW DOSAGE  
FORM**

**02.00.10 – Bioorganic chemistry**

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

**Tashkent - 2024**

**The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the The Higher Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of (B2019.3. PhD/K243) B2022.3. PhD/K243.**

The dissertation has been prepared at the Institute of Bioorganic chemistry.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Salikhov Shavkat Ismailovich**  
doctor of biological sciences, academician.

**Official opponents:**

**Gafurov Makhmudjon Bakievich**  
doctor of chemical sciences, professor

**Bobaev Isomiddin Davronovich**  
doctor of chemical sciences, professor

**Leading organization:**

**Research Institute of Chemistry and  
Pharmaceuticals of Uzbekistan**

Defense will take place on \_\_\_\_\_ 2024 year \_\_\_\_\_ at the meeting of the scientific council DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 of the Institute of Bioorganic Chemistry. Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek Street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (Address 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek Street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63). e-mail:shsha2@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024.  
(Protocol at the register No \_\_\_\_\_ dated \_\_\_\_\_ 2024).

**A.S. Turaev**

Deputy chairman of scientific council on award of  
Scientific degrees, D.Ch.Sc., academician

**Н.Р. Хашимова**

Acting scientific secretary of scientific council on award of  
Scientific degrees, D.B.Sc.

**M.B. Gafurov**

Chairman of scientific seminar under scientific council  
On award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study** is to develop a new form of the drug Safinol with improved pharmacological properties.

**The objects of the research work** are the copolymer substance Safinol, obtained on the basis of salicylic acid, formalin and  $\epsilon$ -aminoenanthic acid.

**The scientific novelty of the dissertation research is as follows:** For the first time in the synthesis of Safinol, the product yield was increased to 10% due to reaction with a solvent (boiling point 100°C, pH-1.0), as well as by increasing the duration of the process, and optimal reaction conditions were selected;

The analytical mechanism of the synthesis of the substance safinol was studied;

For the first time, a qualitative and quantitative method for analyzing the Safinol substance by HPLC was developed;

The kinetics of hydrolysis of the substance Safinol in various pH environments was proved by spectral method;

Based on the substance Safinol, the optimal composition of a soft dosage form in the form of an ointment for external use, which has an anticoagulant effect has been developed.

### **Implementation of the research results.**

Based on the results of scientific research of Safinol substance and soft dosage form on its basis:

A patent for utility model of the Intellectual Property Agency under the Ministry of Justice of the Republic of Uzbekistan (№ FAP 01455) was received. As a result, the possibility of creating a soft dosage form of Safinol in the form of ointment with anticoagulant effect was presented.

The HPLC method used for quantitative and qualitative analysis of the Safinol substance and the form of the ointment obtained on its basis was used in the project "Projects of the International Science and Technology Center" of the Chinese Academy of Sciences, Xinjiang Institute of Physics and Chemistry (Link to the Institute of the Chinese Academy of Sciences, Xinjiang Institute physics and chemistry). As a result, this method made it possible to determine the quantitative composition of polymer and copolymer substances in studies conducted on the basis of the project.

**The volume and structure of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, list of used literature and appendices. The volume of the dissertation is 119 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part) Патент ва мақолалар**

1. Назаров Г. А., Аманликова Д. А., Ощепкова Ю. И., Салихов Ш. И.. Изучение общей токсикологии препарата Сафинол. Биофармацевтический Журнал. Т.14. №-5 2022.с. 42-46. DOI: 10.30906/2073-8099-2022-14-5-42-46 (IF: 0,243)

2. Назаров Г.А., Худайбердиев М.А.,Салихов Ш. И. Фармакологические и токсикологические свойства сафиноловой мази. Универсум: химия и биология Российская Федерация.Москва Июнь 2019 Выпуск:4(59) 24-29 с. (02.00.00 №4)

3. Назаров Г.А., Худайбердиев М.А.,Салихов Ш. И.Сафинолнинг капсула дори шакли учун нам донадорлаш усули ёрдамида таркиб танлаш Ўзбекистон миллий университети хабарлари, Кімуо 3/2, табиий фанлар туркуми 2020, с 216-221 (02.00.00 №3)

4. Назаров Г.А, Рахмонова Г.Г, Аманликова Д.А, Назарова С.Б, Ощепкова Ю.И, Салихов Ш.И. Токсические, фармакологические и специфические свойства субстанции антикоагулянта крови сафинола. Ўзбекистон терапия ахборотномаси 2021. № 2. 254-260 с (14.00.00 №2)

5. Назаров Г.А, Ощепкова Ю.И, Худайбердиев М.А,Салихов Ш. И. Антикоагулянт сафинол субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш ва унинг асосида суртма дори шаклини ишлаб чиқиш. Ўзбекистон миллий университети хабарлари, Кімуо, табиий фанлар туркуми Тошкент 2021, 3/1/1. 307-311 с. (02.00.00 №3)

6. Назаров Г.А, Ощепкова Ю.И, Салихов Ш.И. Экспериментальное изучение безвредности антикоагулянта крови сафинола Хоразм Маъмун академияси ахборотномаси: илмий журнал. 2021 й. №11 (82), 56-60 с. (02.00.00 №11)

7. Назаров Г.А, Зияев М.А, Ешимбетов А.Г, Эсанов Р.С, Ощепкова Ю.И, Худайбердиев М.А, Салихов Ш.И. Сафинол субстанциясининг спектрал таҳлиллари ва унинг асосида олинган суртма дори воситасининг ўткир токсиклигини ўрганиш. Ўзбекистон терапия ахборотномаси 2021. № 4. 209-214 с (14.00.00 №4)

8. Назаров Г. А, Выпова Н. Л, Салихов Ш. И. Изучение влияния субстанции препарата сафинол на плазменный гемостаз кроликов. Инфекция, Иммунология и Фармакология. ISSN 2181-5534. 2022. № 3. 152-156 с. (15.00.02 №3)

**II бўлим (илмий конференция материаллари)**

9 Назаров Г.А., Рахмонова Г.Г., Аманликова Д.А., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И. Определение острой токсичности препарата сафинол в сравнении с гепариновой мазью. «Ліки – людині. Сучасні проблеми

фармакотерапії та призначення лікарських засобів» Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції 11-12 березня 2021 року НФаУ м. Харків.592-594 с.

10 Nazarov G.A., Ishimov U.J., Oshepkova Y.I., Ibragimov F.A., Khudayberdiev M.A., Salikhov Sh.I. Chromatographic analysis of safinol substance. Acad. S.Yu.Yunusov Institute of the chemistry of plant substances AS RUz. 14<sup>th</sup> international Symposium on the chemistry of Natural Compounds Oktober 7-8, 2021 Tashkent. P.172

11 Nazarov G.A., Oshepkova Y.I., Ibragimov F.A., Khudayberdiev M.A., Salikhov Sh.I. Study on the specific activity of anticoagulant blood substance safinol. Acad. S.Yu.Yunusov Institute of the chemistry of plant substances AS RUz. 14<sup>th</sup> international Symposium on the chemistry of Natural Compounds Oktober 7-8, 2021 Tashkent. P.173

12 Назаров Г.А., Худайбердиев М.А. Получение новой мази на основе сафинола. ЎзР ФА Биоорганик кимё институти «Табиий бирикмалар асосида дори воситалар»Халқаро илмий анжуманини. 18-19 сентябр 2018 йил, 181-182 с.

13 Г.А Назаров, Ю.И.Ощепкова, М.А, Худайбердиев Ш.И.Салихов. Антикоагулянт хусусиятга эга бўлган сафинол субстанциясининг физик-кимёвий таҳлили. Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Ёш олимлар кенгаши “XXI аср - интеллектуал ёшлар асри” мавзусидаги Республика илмий ва илмий-амалий анжумани. 2021 йил 24 апрель. 187-189 с.

14 Назаров Г.А., Худайбердиев М.А.,Тураев А.С, Алиев Х.У. Фармакологические и токсикологические свойства сафиноловой мази. Истемол бозорини сифатли озиқ-овқат маҳсулотлари билан таъминлаш – фаровонлик ва тараққиётнинг муҳим омили. Республика илмий амалий анжумани Фарғона. 4-5 май, 2018 йил., 411-413 с.

15 Назаров Г.А, Назарова С.Б, Ишимов У.Ж. Антикоагулянт хусусиятга эга бўлган сафинол субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш. Умидли кимёгарлар-2021. Ёш олимлар, магистрантлар ва бакалаврият талабаларини ХХХ илмий-техникавий анжуманининг мақолалар тўплами. Тошкент кимё-технология институти. Тошкент 2021. 28-30 с

16 Назаров Г.А, Назарова С.Б, Ишимов У.Ж. Антикоагулянт сафинол субстанциясининг замонавий спектрал таҳлили. Умидли кимёгарлар-2021. Ёш олимлар, магистрантлар ва бакалаврият талабаларини ХХХ илмий-техникавий анжуманининг мақолалар тўплами. Тошкент кимё-технология институти. Тошкент 2021. 30-32 с.

17 Назаров Г А, Ишимов У. Ж, Зиявитдинов Ж.Ф, Салихов Ш. И. Сафинол субстанциясининг хроматографик таҳлили “Комплекс бирикмалар кимёси ва аналитик кимё фанларининг долзарб муаммолари” республика илмий-амалий конференцияси материаллари тўплами (2022 йил 19-21 май). Термиз.: “ТерДУ босмаҳонаси”, 2022. 2-қисм, 87-88 б.

18 Г.А.Назаров, Ж.Т. Жабборов, Р.С. Эсанов, Ю.И. Ощепкова, Ш.И. Салихов. Сафинол субстанциясининг гидролизланиш кинетикасини ўрганиш.

Биоорганик кимё долзарб муаммолари. X-Республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари. Наманган. 25-26 ноябр 2022-йил, 1-қисм. 46-47 с.

19 Назаров Г. А, Выпова Н. Л, Салихов Ш. И. Сафинол суртмасининг терапевтик таъсирини ўрганиш. TDTU Biotexnologiyada ta'lim, fan va Sanoat integratsiyasi» *Respublika ilmiy-texnikaviy anjumani Maqolalar to'plami*. Toshkent- 2022,24-25 noyabr. 3- shuba. 238-241 b

Автореферат «Ўзбекистон биология журнали» таҳририятида таҳрирдан  
ўтказилди ва унинг ўзбек, рус ва ингилиз тили матнлари  
мос келади.

**1715**



Босишга рухсат этилди :08.06.2024 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 113

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**