

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ШОМУРОТОВ ШАВКАТ АБДУГАНИЕВИЧ

**ПРОЛОНГАЦИЯЛАНГАН ТАЪСИРЛИ СИЛГА ҚАРШИ
ПРЕПАРАТЛАРНИ МОЛЕКУЛЯР КОНСТРУКЦИЯЛАШ ВА
УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Content of dissertation abstract of doctor (DSc) of science

Шомуротов Шавкат Абдуганиевич

Пролонгацияланган таъсирли силга қарши препаратларни молекуляр
конструкциялаш ва уларнинг биологик хусусиятларини
ўрганиш..... 3

Шомуротов Шавкат Абдуганиевич

Молекулярное конструирование противотуберкулезных препаратов
продолжительного действия и исследование их биологических
свойств..... 29

Shomurotov Shavkat Abduganiyevich

Molecular construction of antitubercular preparations of the prolonged action
and research of their biological properties 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 58

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ШОМУРОТОВ ШАВКАТ АБДУГАНИЕВИЧ

**ПРОЛОНГАЦИЯЛАНГАН ТАЪСИРЛИ СИЛГА ҚАРШИ
ПРЕПАРАТЛАРНИ МОЛЕКУЛЯР КОНСТРУКЦИЯЛАШ ВА
УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.DSc/K17 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.biochem.uz) ва «Ziyounet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Тураев Аббасхан Сабирханович кимё фанлари доктори, академик
Расмий оппонентлар:	Мавлянов Саидмухтар Максудович кимё фанлари доктори, профессор Рахмонбердиев Гаппар Рахмонбердиевич кимё фанлари доктори, профессор Сыров Владимир Николаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти

Диссертация химояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 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.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Диссертация автореферати 2018 йил _____ куни тарқатилди.
(2018 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш.И.Салихов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, б.ф.д., академик

М.И.Асраров

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

А.А.Ахунов

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

КИРИШ (Фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда турли касалликларни даволашда организмга ножўя таъсири кам бўлган, пролонгацияланган юқори самарали таъсирга эга дори воситаларини яратиш долзарб вазифалардан биридир. Ҳозирда кимё, биология, фармацевтика соҳаларининг ривожланиши натижасида турли юқумли касалликлар терапиясида фойдаланувчи дори препаратларнинг янги авлодини - танлаб таъсир этувчи, организмга ножўя таъсири кам бўлган ҳамда касаллик кўзгатувчиларига нисбатан узоқ ва самарали таъсир кўрсатувчи воситаларни яратиш имконини бермоқда.

Бугунги кунда, жаҳонда турли касалликлар терапиясида қўлланилувчи янги самарали дори воситаларини яратишда молекуляр конструкциялаш усулларидан фойдаланиш - дори воситаларининг терапевтик хоссаларини яхшилаш, уларнинг организмга ножўя таъсирини камайтириш, таъсир вақтини узайтириш ҳамда мазкур дори воситаларни ишлаб чиқариш учун сарфланаётган ҳаражатларнинг камайтиришга олиб келмоқда. Шу сабабли молекуляр конструкциялаш усуллари орқали макромолекуляр терапевтик системалар яратишда: табиий полимерлар (полисахаридлар, полипептидлар ва бошқалар) асосида бошқариладиган молекуляр параметр ва физик-кимёвий хусусиятли полимер ташувчилар олиш; дори воситаларини полимер ташувчилар билан иммобилизация қилиш усулларини ишлаб чиқиш; макромолекуляр дори системаларининг таъсир механизмларини аниқлаш ва уларни ишлаб чиқаришнинг саноат технологияларини яратиш каби йўналишларда изланишлар олиб борилмоқда.

Ҳозирги кунда республикамизда аҳолини турли инфекциян касалликлардан ҳимоя қилиш, уларнинг олдини олишга алоҳида эътибор қаратилди. Мазкур йўналишда амалга оширилган дастурий чора-тадбирлар асосида, аниқ натижаларга, жумладан, янгича ёндошувга асосланган, юқори самарадор дори воситалари ишлаб чиқаришнинг илмий асосларини яратишга эришилди. Такидлаш жоизки, республикамизда антибактериал дори воситаларини ишлаб чиқариш етарли даражада эмас. Шунинг учун импорт ўрнини босувчи, ножўя таъсири кам ва давомли таъсир этувчи антибактериал дори воситаларини яратиш ва ишлаб чиқаришни ташкил этиш муҳим ҳисоблангани. Бу борадаги ишларни амалга оширишда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу ўринда маҳаллий хом ашёлар асосида жаҳон бозорида рақобатлаша оладиган антибактериал дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14 июлдаги ПҚ-416-сон «Маҳаллий дори-дармон ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқарувчиларни қўллаб-қувватлаш чора тадбирлари тўғрисида»ги Қарори,

2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармонида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи¹.

Молекуляр конструкциялаш орқали янги макромолекуляр терапевтик системалар ва дори воситаларини яратишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Laboratories of the Medical Researches Council of Ireland (Ирландия), University of Queensland Brisbane (Австралия), Россия Фанлар академияси ҳузуридаги Цитология ва генетика институтида, Полимерлар кимёси ва физикаси институти (Ўзбекистон), Тошкент кимё-технология институти (Ўзбекистон) ва Биоорганик кимё институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Молекуляр конструкциялаш орқали макромолекуляр терапевтик системалар ва янги дори воситаларини яратишга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор илмий натижалар олинган, жумладан: оксипропилсахаридлар асосида, таркибида изониазид тутувчи ҳосилалари синтез қилинган ва уларнинг силга қарши давомий таъсир этиши аниқланган (Laboratories of the Medical Researches Council of Ireland, Ирландия); изониазид ва парааминосалицил кислотасини алгинат ва хитозан билан иммобилизация қилиш натижасида, препаратларнинг ножўя таъсирини камайиши ва организмдаги таъсир вақтининг узайиши исботланган (University of Queensland Brisbane, Австралия); диальдегид декстран ва изониазид молекуляр конструкциялаш орқали ҳужайра ичка ва ташқи инфекцияларига йўналтирилган таъсир кўрсатувчи «Изодекс» препарати олинган (Институт цитологии и генетики СО РФА, Россия); изониазид препаратини диальдегид карбоксиметилцеллюлоза макромолекуласига кимёвий бириктириш орқали унинг организмга ножўя таъсирини камайиши мумкинлиги аниқланган (Полимерлар кимёси ва физикаси институти, Ўзбекистон); полигалактурон кислотаси макромолекуласига изониазид ва этамбутол препаратларини турли кимёвий боғлар воситасида иммобилизация қилиш натижасида сил микобактерияларининг сезгир ва чидамли штамmlарига нисбатан самарали таъсир кўрсатувчи препарат олинган (Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон).

¹ Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи <http://lektrava.ru/encyclopedia/zaytsegub-opyanayayushchiy>, <http://floruz.uz/content/lagochilus-pubescens-vved>, <http://www.niscair.res.in/>, Science Communication/Abstracting Journals ва бошқа манбаалар асосида ишлаб чиқилган.

Дунёда пролонгацияланган таъсирли макромолекуляр терапевтик системалар яратиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: юқумли касалликлар терапиясида қўлланилувчи макромолекуляр табиатли дори воситалар яратиш; турли онкологик касалликларга нисбатан йўналтирилган таъсирли препаратлар олиш; тиббиёт амалиётида қўлланилувчи дори воситаларини модификациялаш орқали терапевтик хусусиятларини яхшилаш; биологик фаол моддаларни ажратиш, таъсир механизмларини аниқлаш ва улар асосида янги дори воситаларини яратиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижда, ҳозирги кунда, макромолекуляр терапевтик системалар яратиш органик кимё, биоорганик кимё, полимерлар кимёси, тиббиёт ва фармацевтиканинг муҳим йўналишларидан биридир. Турли касалликлар терапиясида макромолекуляр системалардан фойдаланиш, уларнинг организм билан ўзаро таъсири ва фармакологик фаоллиги механизмларини аниқлаш билан боғлиқ муҳим муаммоларни ҳал қилишни талаб қилади. Ушбу йўналишда Н.А. Платэ, Е.Ф. Панарин, Б.Н. Лискорин, Й. Чен, М. Фукуда, Б.А.Жубанов, Б.А. Бектуровлар ва бошқалар томонидан тадқиқотлар олиб борилган.

Макромолекуляр терапевтик системалар организмга нисбатан ножўя таъсирининг камлиги, терапевтик таъсир вақтининг давомийлиги ва йўналганлиги, танлаб таъсир этиши каби ижобий хусусиятларининг мавжуд бўлишига қарамай, ҳозирги кунда тиббиёт амалиётида бундай макромолекуляр системаларнинг сони санокли. «Полиоксидоний», «Даванат», «Кагоцел» ва бошқалар дори воситалари шулар жумласидандир. Шунинг учун ҳозирги кунда, жаҳонда макромолекуляр терапевтик системалар олиш ва уларнинг таъсир механизмларини аниқлашга бағишланган систематик тадқиқотлар жадал олиб борилмоқда. Айниқса, сил касаллигига қарши макромолекуляр терапевтик системалар олиш муҳим аҳамиятга эга. Чунки сил касаллиги терапиясида қўлланилувчи дори воситаларининг аксарияти организмдаги таъсир вақти қисқалиги ва ножўя таъсири юқорилиги боис, муолажа вақтида токсикологик ҳолатларга олиб келади.

Ўзбекистонда полисахаридларни тадқиқ этиш ва улар асосида макромолекуляр терапевтик системалар олиш бўйича тадқиқотлар академик Х.Усмонов, проф. Ш.Наджимутдинов, академик А.С.Тураев, проф. Г.Раҳманбердиев ва проф. А.А.Саримсоқовлар раҳбарликлари остида амалга оширилган. Целлюлоза ҳосилалари (целлюлоза сульфати, карбоксиметилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза ва бошқалар) асосида макромолекуляр системалар олиш бўйича Биоорганик кимё институти, Полимерлар кимёси ва физикаси институти, Тошкент кимё-технология институтида изланишлар олиб борилмоқда. Биоорганик кимё институтида қатор йиллар мобайнида полисахаридларни силга қарши препаратлар билан кимёвий модификациялаш орқали организмга ножўя таъсири кам бўлган, сил микобактерияларининг сезгир ва чидамли (резистент) штаммларига нисбатан

самарали узоқ вақт таъсир кўрсатувчи комбинацияланган макромолекуляр терапевтик системалар олиш борасида изланишлар олиб борилмоқда.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг №92-04 «Макромолекуляр системаларда макромолекула-доривор модда орасидаги кимёвий боғ табиатининг фармакологик фаолликка таъсири» (2004-2005), №А11-Т094 «Сил касаллигига қарши комбинацияланган таъсирли Биомайрин препарати» (2012-2014) ва ФА-А11-Т059 «Сил касаллигига қарши Биомайрин препаратининг капсула кўринишидаги дори шаклини яратиш ва клиник синовларга рухсат олиш» (2015-2017) лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислотасини изониазид, этамбутол ва рифампицин препаратлари билан молекуляр конструкциялаш орқали силга қарши пролонгацияланган самарали таъсир этувчи препаратлар яратишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислотасини мақсадли модификацияси, уларнинг молекуляр параметрларини бошқаришнинг кимёвий усулларини ишлаб чиқиш, олдиндан белгиланган физик-кимёвий хосса ва молекуляр параметрли (молекуляр масса, молекуляр-массавий тақсимот, функционал гуруҳлар бўйича алмашилиш даражаси) реакцион фаол (диальдегид, карбоксил) ҳосилаларини олиш;

карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислотасининг силга қарши препаратлар билан модификациялаш орқали макромолекуляр системалар синтез қилиш реакцияси тадқиқоти ҳамда уларнинг структуравий ва молекуляр тавсифларини аниқлаш;

макромолекуляр силга қарши системаларининг фармакологик хусусиятларини *in vitro* ва *in vivo* шароитларда тадқиқ этиш ва уларнинг силга қарши фаоллигининг молекуляр параметрларга боғлиқлигини аниқлаш, силга қарши препаратлар яратиш мақсадида улар орасидан энг самарали макромолекуляр системаларни танлаб олиш;

силга қарши макромолекуляр табиатли препаратларнинг дори шаклини олиш технологиясини яратиш, уларнинг субстанцияси ва дори шаклини стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

силга қарши комбинацияланган препарат субстанцияси ва дори шакли меъёрий хужжатларини ишлаб чиқиш, «Биомайрин» препаратининг тажриба партиясини олиш, тайёрланган меъёрий хужжатларини клиник синовлар учун рухсат олиш мақсадида ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техникаси экспертизаси ва стандартлаш Давлат маркази» Давлат унитар корхонасига топшириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида полимерланиш даражаси 530 ва 470, алмашилиш даражаси 85 ± 3 ва 70 ± 3 бўлган карбоксиметилцеллюлоза, цитрус пектинидан ($-\text{OCH}_3$ гуруҳи миқдори 65%) олинган полигалактурон

кислотаси, силга қарши препаратлар: изониазид, этамбутол ва рифампицин, шунингдек, туберкулез микобактерияси штамлари: *H37Rv*, «*Humanis*» (одам штамми) ва «*Bovis*» (буқа штамми) олинган.

Тадқиқотнинг предмети карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислотасини силга қарши препаратлар - изониазид, этамбутол ва рифампицин билан кимёвий модификациялаш орқали силга қарши фаолликка эга бўлган макромолекуляр системалар синтези хусусиятларини тадқиқ этиш, уларнинг структуравий ва молекуляр тавсифларини аниқлаш, физик-кимёвий ва биологик хусусиятлари - силга қарши фаоллиги, токсикологик ҳамда фармакокинетик хусусиятларини тадқиқ этиш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишида органик синтез, физик-кимёвий (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия, гель ўтказувчи хроматография, вискозиметрия, элемент таҳлил) ва фармако-токсикологик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

белгиланган молекуляр параметр ва физик-кимёвий хусусиятларга эга карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислотаси ҳосилаларини олиш усуллари ишлаб чиқилган;

карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислотасини силга қарши препаратлар билан модификациялаш имконини берувчи реакция фаол диальдегид ҳосилалари олинган;

карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислотаси асосида макромолекула занжири бўйлаб изониазид, этамбутол ва рифампицин препаратлари тутувчи силга қарши макромолекуляр доривор системалар синтез қилинган;

макромолекуляр системаларнинг силга қарши фаоллигини уларнинг молекуляр кўрсаткичларига (полимер-ташувчининг табиати ва молекуляр массаси, таъсир этувчи моддалар миқдори ва бошқа) боғлиқлиги аниқланган;

макромолекула занжири бўйлаб силга қарши бир неча препаратлар тутувчи, организмга ножўя таъсири кам ва узоқ вақт самарали таъсир этувчи дори воситаларини яратиш мумкинлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот натижалари асосида полисахарид ҳосилаларини силга қарши препаратлар билан кимёвий модификациялаш орқали организмга нисбатан ножўя таъсири кам ва силга қарши узоқ вақт самарали таъсир кўрсатувчи макромолекуляр системалар олиш мумкинлиги аниқланган;

сил микобактерияларига нисбатан фаол таъсир кўрсатувчи, макромолекула занжири бўйлаб силга қарши икки препарат - изониазид ва этамбутол тутувчи макромолекуляр системалар «Биофтизоэтам-КМЦ» ва «Биофтизоэтам-ПГК» олинган. Уларнинг субстанцияларини олиш лаборатория регламенти ва вақтинчалик фармакопоя мақоласи лойиҳалари ишлаб чиқилган;

полигалактурон кислотаси ва силга қарши препаратлар (изониазид, этамбутол ва рифампицин) асосида сил микобактерияларининг сезгир ва резистент штамmlарига нисбатан фаол таъсир этувчи макромолекуляр табиатли «Биомайрин» препарати олинган. Препаратнинг субстанциясини олиш лаборатория регламенти ҳамда субстанция ва «Биомайрин 600 мг капсула» дори шакли учун вақтинчалик фармакопеа мақоласи лойиҳалари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги уларнинг замонавий физик-кимёвий тадқиқот усулларини қўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш Стъудент критерияси ёрдамида, ўртача қийматнинг ишончлилик интервали оралиқ қийматларини ҳисоблаган ҳолда олиб борилган. Олинган натижаларнинг исботи мутахассисларнинг эксперт баҳолари, тадқиқот натижаларининг амалга оширилиши, уларнинг республика ва халқаро конференциялардаги муҳокамаси бўлиб, натижаларнинг юқори импакт факторли илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, белгиланган молекуляр параметрларга эга карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислота, уларнинг реакцион фаол даиальдегид гуруҳлар тутувчи ҳосилалари синтези, шунингдек, молекуляр конструкциялаш усули ёрдамида модификацияланган карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислота макромолекулаларига силга қарши препаратларни кимёвий бириктириш қонуниятлари илмий асосланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, модификацияланган карбоксиметилцеллюлоза ва полигалактурон кислота макромолекулаларига силга қарши препаратларни (изониазид, этамбутол ва рифампицин) кимёвий модификациялаш орқали организмга ножўя таъсири кам ва силга қарши узоқ вақт таъсир кўрсатувчи «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» ва «Биомайрин» препаратлари олинган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Силга қарши узоқ вақт таъсир кўрсатувчи препаратларни молекуляр конструкциялаш, уларнинг тузилиши ва фаоллигини аниқлаш, улар асосида янги препаратлар яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

макромолекула занжирида силга қарши препаратлар тутувчи янги самарали доривор воситаси фармацевтика саноати корхоналарида ишлаб чиқаришга жорий қилинган («Ўзфармсаноат» ДАКнинг 2017 йил 7 ноябрдаги МД-06/3100-1-сон маълумотномаси). Натижада давомий таъсир қилувчи, ножўя таъсири кам «Биомайрин» препаратини ишлаб чиқариш ва сил касаллигини даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

сил касалига қарши Биомайрин дори воситасини клиник синовларини ўтказиш учун «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУКнинг ижобий хулоса олинган («Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника

экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУКнинг 2017 йил 27 ноябрдаги 29/03-1655-сон маълумотномаси; 3 та серияда №010317, №020317 ва №030317). Натижада силга қарши пролонгацияланган таъсирли, ножўя таъсири кам бўлган янги препарат яратиш имконини берган;

ишлаб чиқилган молекуляр конструкциялаш усулларида янги пролонгацияланган дори воситалари олишда фойдаланилган (Коджаэли университетининг (Туркия) 2017 йил 22 январдаги маълумотномаси). Натижада таъсир вақти узайтирилган ва ножўя таъсири кам бўлган антибактерил макромолекуляр системалар олиш имконини берган;

полисахаридларни модификациялаш ва олинган ҳосилаларининг молекуляр кўрсаткичларини аниқлаш натижаларидан 10 дан ортиқ хорижий етакчи илмий журналларда янги модификацияланган бирикмаларни олиш ҳамда уларнинг молекуляр кўрсаткичлари ва структурасини аниқлашда фойдаланилган (Journal of Catalysis, 2015, V. 330. ResearchGate, IF-7,27; Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces, 2013, V 49, Issue 7, ResearchGate, IF-0,66; Polymer Journal, 2011, Vol. 33 Issue 1, ResearchGate, IF-1,38; Russian Journal of General Chemistry 2015. V. 85, ResearchGate, IF-0.553; ва бошқалар). Натижалар модификацияланган полисахаридларнинг макромолекуляр параметрларини аниқлаш имконини берган;

молекуляр конструкциялаш усуллари – «Биофтизоэтам» ва «Биомайрин» препаратларидан А11-Т059 рақамли «Маҳалий хомашёлар асосида олинган янги ўсимлик ва синтетик иммуномодуляторлар полифункционал хоссаларининг тадқиқоти» мавзусидаги лойиҳада синтетик ва ўсимлик препаратларининг экспериментал ҳайвонлар иммунологик кўрсаткичларига таъсирини тадқиқ этишда фойдаланилган (Фан ва технологиялар агентлиги 2017 йил 24 ноябрдаги ФТК-0313/864-сон маълумотномаси). Натижалар синтетик ва ўсимликлар асосида олинган қатор препаратларнинг экспериментал ҳайвонлар иммун системасига таъсирини аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация иши тадқиқот натижалари 4 та ҳалқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 34 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 22 та мақола, жумладан, 19 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган, шунингдек 2 та патент учун талабнома берилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 175 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланиб, мақсад, вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган. Шу билан биргаликда тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш рўйхати келтирилган, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Пролонгацияланган таъсирли дори препаратларини молекуляр конструкциялаш»** деб номланган биринчи бобида макромолекуляр терапевтик системаларни молекуляр конструкциялаш борасида олиб борилган тадқиқотлар, доривор препаратларни ташувчиларига қўйилган асосий талаблар, юқори молекуляр бирикмаларнинг фармакологик хусусиятлари билан молекуляр параметрларининг ўзаро боғлиқлиги ҳамда сил касаллиги терапиясида қўлланилувчи макромолекуляр системалар яратишга бағишланган адабиёт маълумотлари таҳлили келтирилди. Молекуляр конструкциялаш усулидан фойдаланиб, пролонгацияланган таъсирли макромолекуляр системаларни олиш муаммоларининг ечимлари га оид маълумотлар таҳлил қилиб чиқилди. Олиниш усуллари ва уларнинг хоссалари таҳлил қилинди. Бу тадқиқот объектларини танлаш, мақсади ва вазифаларини белгилаш имконини берган.

Диссертациянинг **«Макромолекуляр системалар синтези ва уларни тадқиқ қилиш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот учун зарур материаллар ва тадқиқот усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган. Реакция маҳсулотлари синтези ва таҳлили усуллари батафсил баён қилинган. Олинган маълумотларнинг статистик таҳлили «Microsoft Excel» компьютер дастури ёрдамида, умумий қабул қилинган статистик критерияларни қўллаган ҳолда амалга оширилган.

Диссертациянинг **«Макромолекуляр системалар синтези ҳамда уларнинг тузилиш ва макромолекуляр тавсифларини аниқлаш»** деб номланган учинчи бобида, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) ва полигалактурон кислотасининг (ПГК) модификацияланган ҳосилалари ва уларнинг изониазид (ГИНК), этамбутол (ЭБ) ва рифампицин (РЦ) билан кимёвий модификациялашнинг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш натижалари келтирилган. Шунингдек, макромолекуляр системаларнинг тузилиши ва молекуляр тавсифларини аниқлаш натижалари келтирилган.

Макромолекуляр доривор системалар яратишда полимер-ташувчининг молекуляр кўрсаткичларини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилади, чунки макромолекуланинг фармакологик хусусиятлари ва физик-кимёвий хоссалари унинг молекуляр параметрларига (ММ, ММТ, АД ва бош.) ва полимер-ташувчининг эритмадаги конформацион хусусиятларига боғлиқ бўлади.

Диссертация ишида полимер ташувчи сифатида макромолекула занжари табиати билан фарқланувчи КМЦ ва ПГК ўрганилган. КМЦ

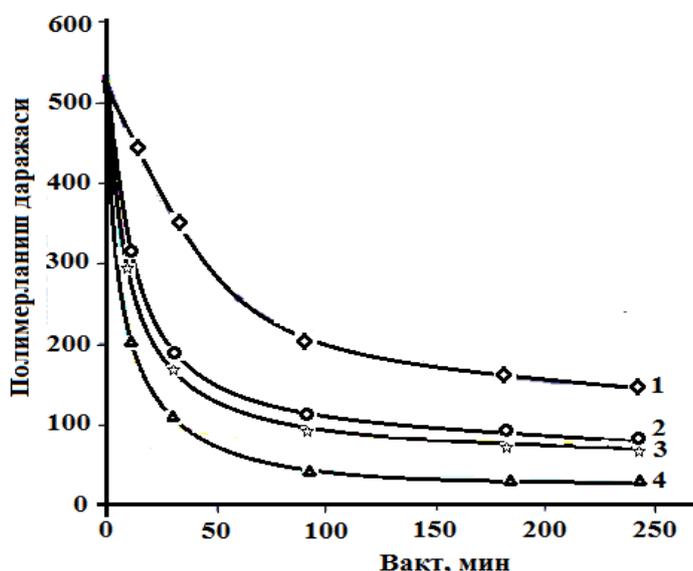
макромолекуласи ўзаро 1,4- β -глюкозид боғлар билан боғланган ангидроглюкопираноза қолдиқларидан иборат бўлиб, олтинчи ва иккинчи углерод атомларида карбоксиметил гуруҳлари тутади. ПГК макромолекуласи эса ўзаро 1,4- α -глюкозид боғлари билан боғланган D-галактоза қолдиқларидан ташкил топган бўлиб, фақат олтинчи углерод атомларида карбоксил гуруҳлари тутади. Улар турлича конформацияга эга бўлиб, эритмада турлича фармакологик таъсирга эга.

КМЦ целлюлозанинг оддий эфири бўлиб, унинг хусусиятлари кўп жihatдан молекуляр кўрсаткичларга (ММ, АД, ММТ ва бошқалар) боғлиқ бўлади. КМЦ кислота шаклда (Н-КМЦ) сувда эримайди, туз шаклида (Na-КМЦ) эса эрийди.

Диссертация ишида саноатда ишлаб чиқариладиган ПД 530 ва АД=85 \pm 3 ва ПД 450 ва АД=70 \pm 3 бўлган намуналаридан фойдаланилди. Na-КМЦ намуналари АД ва ММТ кўрсаткичи бўйича бир хил эмас.

Белгиланган молекуляр кўрсаткичли (ММ, АД, ММТ ва бошқалар) намуналар олиш мақсадида гидролитик парчаланish реакцияси ўрганилди. Na-КМЦнинг гидролитик парчаланish реакцияси гетероген шароитда, этанол мухитида, хлорид кислота иштирокида олиб борилди. Гидролитик парчаланган Na-КМЦ намуналарининг молекуляр массалари вискозиметрия ва гел ўтказувчан хроматография усуллари ёрдамида ўрганилди.

Na-КМЦ гидролитик парчаланish реакциясининг реакция давомийлиги ва реагентлар нисбатига (КМЦ:НСI) боғлиқлигини ўрганиш натижалари 1- расмда келтирилган.



1-расм. Реагентларнинг турли нисбатларида (Na-КМЦ:НСI): 1) 1:1,0; 2) 1:2,5; 3) 1:5; 4) 1:10 Na-КМЦ гидролитик парчаланish реакцияси кинетикаси ($t=82\pm 2^{\circ}\text{C}$)

1-расмдан кўришиб турибдики, бошланғич 20 минут мобайнида гидролиз юқори тезликда содир бўлиб, бу Na-КМЦнинг аморф қисмларининг парчаланishi билан боғлиқ. Кейинчалик деструкция тезлиги камаяди. Кислота концентрациясининг ортиши реакция тезлигини сезиларли даражада ортишига олиб келади. Шунни такидлаш лозимки, Na-КМЦнинг гидролитик

парчаланishi вақтида карбоксиметил гуруҳлар бўйича алмашиниш даражаси ўзгармайди, яъни HCl оддий эфир боғига таъсир этмайди.

Тадқиқотлар натижасида ММ $92,0 \pm 1,5$ дан $12,0 \pm 0,5$ кДагача ва ММТ $1,138 \pm 0,15$ дан $1,025 \pm 0,23$ гача бўлган КМЦ нимуналари олинди. Бу натижалар КМЦ гидролитик парчалаш орқали куйи молекуляр ва қисқа ММТ эга намуналар олиш мумкинлигини кўрсатади.

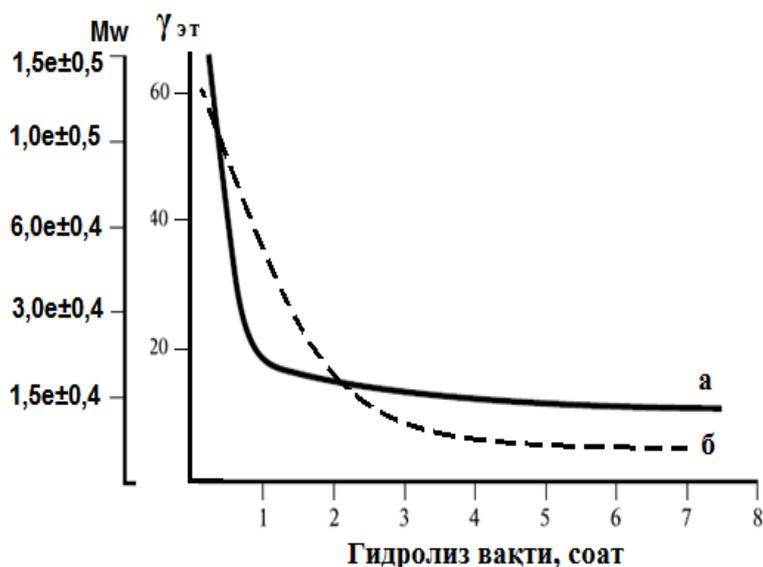
ПГК макромолекуляр асосини олиш мақсадида ММ $160,0 \pm 1,5$ кДа бўлган ва 65 моль % метоксил гуруҳлари тутувчи цитрус пектинни ишқорий муҳитда деметоксилланди. Бунда пектин молекуласи бир вақтнинг ўзида икки хил ўзгаришга учрайди:

а) метоксил гуруҳларнинг деэтерификацияси;

б) D-галактурон кислоталар орасидаги 1,4- α -гликозид боғларнинг узилиши ҳисобига макромолекуларнинг деструкцияси.

Деструкция ва деэтерификация иккита мустақил жараён бўлиб, муҳит рН қиматининг камайishi деэтерификация жараёнини, температуранинг ортиши деструкция жараёнини тезлаштиради. Кислотали гидролиз натижасида олинган ПГК макромолекула занжарлари орасидаги водород боғлари микдорининг ортиши ҳисобига сувда эримайди.

Пектинни деметоксиллаш жараёни ишқорий муҳитда олиб борилди. Ишқорий гидролиз вақтида пектиннинг деструкция ва деэтерификация кинетикаси ўрганилди (2-расм).



2-расм. Ишқорий гидролиз вақтида пектиннинг деструкция (а) ва деэтерификация (б) кинетикаси (пектин:NaOH=1:1)

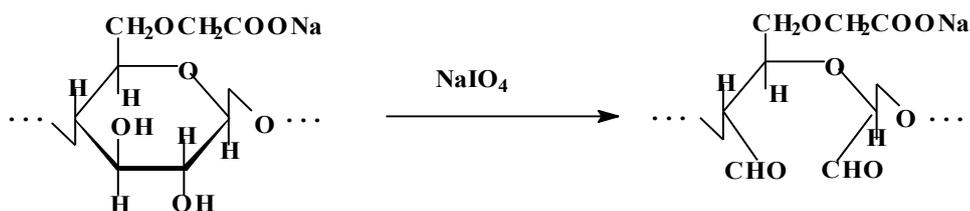
Юқоридаги 2-рамдан кўриниб турибдики, гидролиз жараёнининг биринчи соатида деструкция тезлиги (а) юқори, кейинги 8 соат мабийнида кам ўзгаради. Шунингдек, пектиннинг деэтерификацияси жараёнининг дастлабки 20 минут мобайнида эфирланиш даражаси (б) 58 дан 25-27% гача камаяди, кейин эса бу кўрсаткич қисман ўзгаради.

Петинни деметоксиллаш реакцияси натижасида ММ $72,0 \pm 1,0$ дан $15,0 \pm 0,5$ кДа гача ва ММТ $1,173 \pm 0,13$ дан $1,060 \pm 0,20$ гача бўлган ПГК намуналари олинди. Гидролитик парчалиш натижасида олинган Na-КМЦ ва

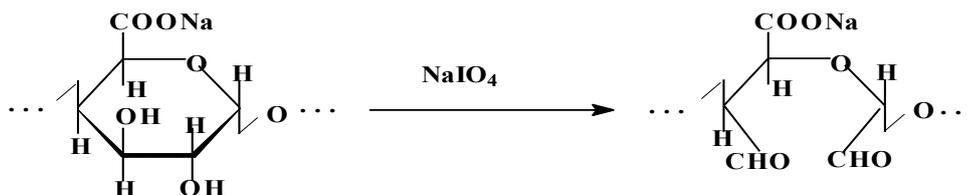
Na-ПГК намуналари дастлабки полимерлардан фаркли ўлароқ, сувда яхши эрийди ва чин эритмалар ҳосил қилади.

Диссертация ишининг асосий вазифаларидан бири Na-КМЦ ва Na-ПГК реакция фаол диальдегид ҳосилаларини олиш эди. Полисахаридлар молекуласига альдегид гуруҳлар киритиш учун перйодат оксидланиш реакциясидан (Малапрад реакцияси) кенг фойдаланилади. Перйодат оксидланиш натижасида пираноза халқадаги C₂-C₃ углерод атомлари орасидаги боғнинг узилиши ҳисобига диальдегид гуруҳлар ҳосил бўлади. Na-КМЦ ва Na-ПГК перйодат оксидланиш реакциясини қуйидаги схема кўринишида ифодалаш мумкин:

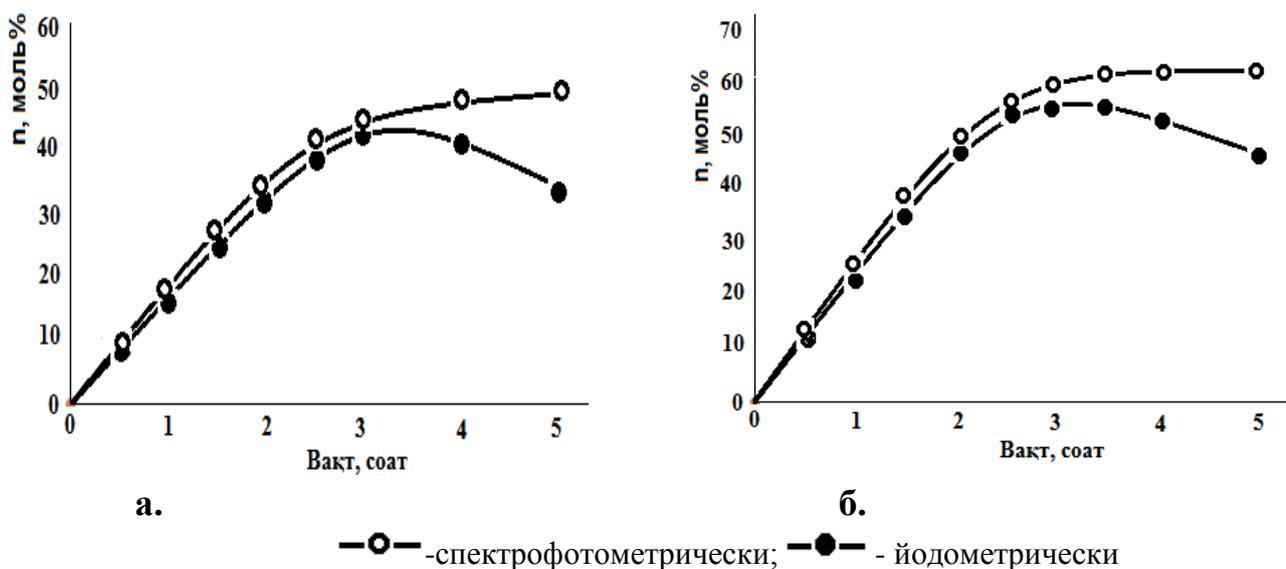
А. Na-КМЦнинг перйодат оксидланиши:



Б. Na-ПГКнинг перйодат оксидланиши:



Na-КМЦ ва Na-ПГК перйодат оксидланиш реакцияси гомоген шароитда ацетат буфер (pH=4,5) эритмасида NaJO₄ билан 25°C температурада олиб борилди. Na-КМЦ и Na-ПГКнинг оксидланиш даражасининг перйодат оксидланиш реакцияси давомийлигига боғлиқлиги ўрганилди (3-расм а ва б).



3-расм. Na-КМЦ (а) ва Na-ПГК (б) оксидланиш даражасининг перйодат оксидланиш реакцияси давомийлигига боғлиқлиги

Юқоридаги 3-расмдан (а) кўриниб турибдики, Na-КМЦ оксидланиш даражаси 3 соатгача бир меъёрда ортиб боради, сўнгра эса секин аста камаяди (альдегид гуруҳлар микдори). Реакциянинг бундай бориши, асосий реакция билан бирга ёнаки реакция – альдегид гуруҳларнинг карбоксил гуруҳларгача оксидланиши билан боғлиқ.

Na-ПГКда (3-расм, б) Na-КМЦ каби 3 соатгача альдегид гуруҳларнинг микдорини ортиб бориши, сўнгра эса камайиши кузатилади. Айтиб ўтиш керакки, бу вақт ичида Na-ПГК (ДАПГК) таркибидаги альдегид гуруҳлар микдори Na-КМЦ (ДАКМЦ) таркибидаги альдегид гуруҳлар микдоридан кўпроқ. Бу ҳолат Na-ПГК реакция қобилятининг юқорилиги, молекуласининг эгилувчанлиги ҳамда Na-КМЦ молекуласидаги айрим элементар звеноларда иккиламчи гидроксил гуруҳларнинг карбоксиметил гуруҳлари ҳисобига химояланганлиги билан боғлиқ. Дастлабки Na-КМЦ ва Na-ПГКнинг молекуляр масса ўзгариши намуналарнинг оксидланиш даражасига, яъни альдегид гуруҳлар микдорига таъсир этмаслиги аниқланди.

Na-КМЦ ва Na-ПГК перйодат оксидланиш реакцияси натижасида уларнинг макромолекуласи деструкцияга учраши ва бу асосан оксидланган звеноларда содир бўлиб, деструкция тезлиги оксидланиш тезлигидан кам бўлиши аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

ДАКМЦ ва ДАПГК молекуляр параметрларининг оксидланиш даражасига боғлиқлиги

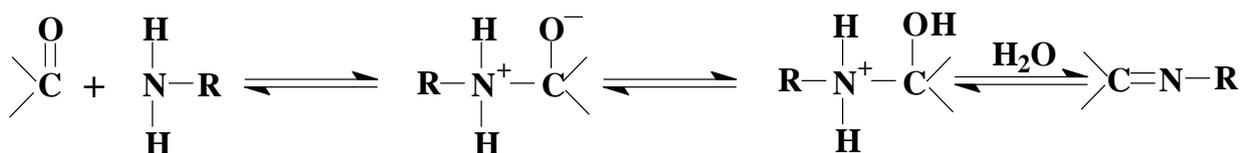
Оксидланиш даражаси ($\gamma_{ок}$), моль %	Mn, кДа	Молекуляр масса, кДа			Mw/Mn
		Mn	Mw	Mz	
			ДАКМЦ		
0	75,1	7,325e±0,4	7,384e±0,4	1,417e±0,5	1,044±0,09
10,2	58,5	6,297e±0,4	6,329e±0,4	7,359e±0,4	1,025±0,10
24,7	58,5	4,297e±0,4	5,329e±0,4	7,359e±0,4	1,025±0,10
36,6	46,6	4,641e±0,4	4,651e±0,4	5,527e±0,4	1,086±0,07
45,3	34,3	3,296e±0,4	3,451e±0,4	4,407e±0,4	1,056±0,07
		ДАПГК			
0	38,8	3,010e±0,4	3,855e±0,4	5,985e±0,4	1,505±0,13
15,5	32,5	3,446e±0,4	3,233e±0,4	3,897e±0,4	1,060±0,20
26,9	24,4	2,208e±0,4	2,428e±0,4	5,066e±0,4	2,186±0,44
38,7	19,7	2,012e±0,4	2,037e±0,4	4,809e±0,4	2,006±0,78
50,1	16,6	1,870e±0,4	1,712e±0,4	4,062e±0,4	1,161±0,25

1-жадвалдан кўриниб турибдики, Na-КМЦ ва Na-ПГК перйодат оксидланиши натижасида уларнинг молекуляр параметрлари сезиларли даражада ўзгаришга учрайди, лекин молекуляр параметрлар ва оксидланиш даражаси орасида узвий боғлиқлик кузатилмайди.

Na-КМЦ перйодат оксидланиш реакциясида карбоксиметилланган звеноларга нисбатан алмашинмаган звеноларнинг оксидланиш тезлиги юқори бўлади. Бу карбоксил гуруҳларнинг фаолликни сўндирувчи таъсири билан боғлиқ. Кам алмашинган Na-КМЦ намуналарда оксидланиши тезлиги юқори ва деструкция тезлиги эса аксинча кам бўлади.

Тадқиқотлар нитажасида, таркибида 10 - 45 моль % альдегид гуруҳлари тутувчи ва $75 \pm 1,0$, $58 \pm 0,5$, $34 \pm 0,5$, $26 \pm 0,5$ и $11,05$ кДа ММга эга ДАКМЦ намуналари, ҳамда таркибида 15 - 50 моль % альдегид гуруҳлари тутувчи ва $38 \pm 0,5$, $24 \pm 0,5$, $19 \pm 0,5$, $16 \pm 0,5$, $12 \pm 0,5$ кДа ММга эга ДАПГК намуналари олинди. Олинган ДАКМЦ ва ДАПГК ҳосилалари сувда яхши эрийди ва альдегидларга ҳос хоссаларни намоён қилади. Диальдегид ҳосилаларнинг тузулиши ИҚ- ва ЯМР-спектроскопия усуллари ёрдамида ўрганилди ва уларнинг турли тоутомер шакллар - конформацияларда бўлиши аниқланди.

ДАКМЦ ва ДАПГК ГИНК билан нуклеофил ўрин олиш реакцияси ўрганилди. Реакция ДАКМЦ ва ДАПГК альдегид гуруҳлари ва ГИНК бирламчи амин гуруҳи орасида Шифф асосларини ҳосил қилиш билан боради. Реакция механизмини куйидагича схема билан ифодалаш мумкин:



Реакцияни сувли эритмада, ДАКМЦ (ДАПГК):ГИНК ҳар хил нисбатларида, турли муҳит рН ва реакция давомийлигида олиб борилди. Олинган ҳосилаларнинг тузулиши ИҚ, УБ-спектроскопия усуллари ва элемент анализи ёрдамида исботланди.

Реакция маҳсулотининг ИҚ-спектрининг $1720-1740 \text{ см}^{-1}$ соҳаларда $-\text{COO}^-$ гуруҳдаги $\text{C}=\text{O}$ гуруҳларга ҳос, 1570 , 1620 см^{-1} соҳаларида пиридин халақасидаги ва ҳосил бўлган азометин боғлардаги $\text{C}=\text{C}$ ва $\text{C}=\text{N}$ -гуруҳларнинг валент тебранишларига ҳос ютилиш мавжуд.

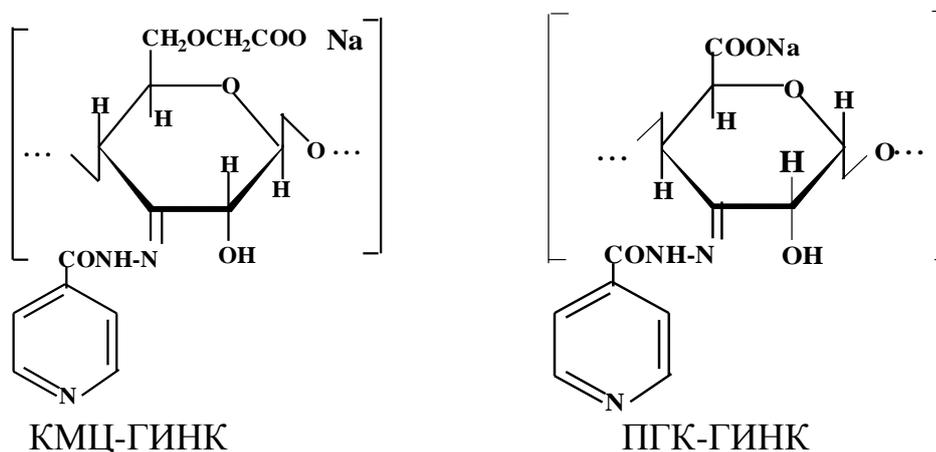
ДАКМЦ ва ДАПГК ГИНК билан нуклеофил ўрин олиш реакциясига реагентлар нисбатининг таъсири ўрганилган (2-жадвал). Тадқиқотлар реакция муҳитда ГИНК миқдорининг 2,5 молгача ортиши иккала ҳосилада ҳам боғланган ГИНК миқдорининг ортишига, сўнгра эса сезиларли ўзгармаслигини кўрсатди. Бу диальдегид ҳосилалар таркибидаги альдегид гуруҳларнинг тўлиқ реакцияга киришгани билдиради. Тадқиқотлар нуклеофил ўрин олиш реакциясида ДАКМЦ ва ДАПГК фақат битта альдегид гуруҳи иштирок этишини, бунда кимёвий боғланган ГИНК миқдори оксидланган глюкопираноза ҳалқалари сонига тенглигини, яъни макромолекуладаги альдегид гуруҳларнинг умумий миқдорининг 50 % ини ташкил этишини кўрсатди. Адабиёт маълумотларига кўра (Саримсақов А.А., Раҳманбердыев Г.Р.), бу ҳолатда конденсация реакциясига ДАКМЦ ҳалқасидаги альдегид гуруҳларнинг бири киришади, иккинчиси эса глюкопираноза ҳалқасининг тикланиш реакциясида иштирок этади.

ДАКМЦ ва ДАПГК ГИНК билан нуклеофил ўрин олиш реакциясига
реагентлар нисбатининг таъсири

ДАКМЦ (ДАПГК):ГИНК мол нисбати	ДАКМЦ ($\gamma_{ок}=21,0$ мол%)		ДАПГК ($\gamma_{ок}=26,5$ мол%)	
	N,%	Боғланган ГИНК, мол%	N,%	Боғланган ГИНК, мол %
1:0,25	0,53	7,4	0,71	9,8
1:0,5	1,16	15,2	1,31	17,8
1:1,0	1,29	18,1	1,52	21,2
1:1,5	1,41	19,5	1,86	26,2
1:2,5	1,54	20,8	1,98	26,7
1:5,0	1,55	21,0	2,13	26,3

Реакция шароити: $\tau=30$ мин., $t=20^0C$, $pH=5$

Қуйида реакция маҳсулотларининг формулалари келтирилган.

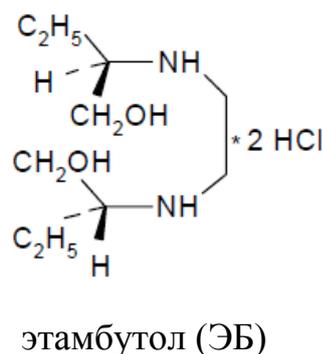
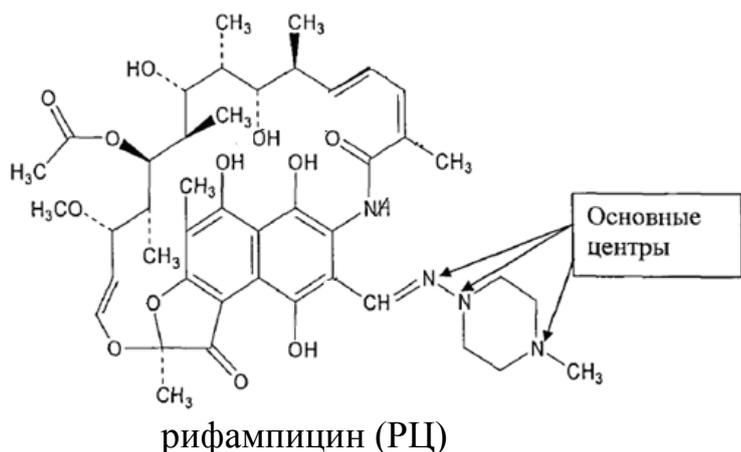


ДАКАЦ ва ДАПГК ГИНК билан ўзаро таъсири реакциясининг оптимал шароити аниқланди. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида илк бор КМЦ асосида таркибида 21 мол% ГИНК тутган ММ $11 \pm 0,5$ кДа бўлган ҳосилалар ва ПГК асосида 30 мол% ГИНК тутган ММ $13 \pm 0,5$ кДа ҳосилалар олинди. Олинган макромолекуляр ҳосилалар сувда яхши эрийди ва чин эритмалар ҳосил қилади.

Комбинацияланган силга қарши препаратлар олиш мақсадида КМЦ-ГИНК, ПГК-ГИНК макромолекулаларига карбоксил гуруҳлари орқали силга қарши ЭБ ва РЦ препаратларини кимёвий бириктириш реакциялари ўрганилди.

ЭБ-d-N,N'-бис[1-(гидроксиметил) пропил] этилендиамин органик асос ҳисобланади. Дигидрохлорид тузи ҳолатида ишлатилади.

d-N,N'-бис[1-(гидроксиметил) пропил] этилендиамин, молекуласида турли функционал гуруҳлар тутади, жумладан, пиперазинил радикали. Бу радикал ҳисобига молекула асослик хоссасини намоён қилади.



Келтирилган структуралардан кўриниб турибдики ЭБ ва РЦ полимер асос (КМЦ, ПГК) ва МСларнинг (КМЦ-ГИНК, ПГК-ГИНК) карбоксил гуруҳлари билан таъсирлашиш эҳтимоллиги юқори. Реакция маҳсулотлар мембрана орқали диализ қилиш орқали тозаланди. ЭБ ва РЦ КМЦ ва ПГКнинг карбоксил гуруҳлари орқали боғланиши вискозиметрия, потенциометрик титрлаш, ИК- ва УФ- спектроскопия усуллари ёрдамида аниқланди.

Реакция маҳсулотларининг ИК спекترینинг 1736 см^{-1} соҳасида карбоксил гуруҳлардаги карбонил боғларнинг валент тебранишига хос ютилиш билан бирга, 1363 см^{-1} соҳада -NH гуруҳнинг деформацион тебранишига хос ютилиш, ҳамда 1420 см^{-1} соҳада C-N гуруҳнинг валент тебранишларига хос ютилиш кузатилди.

3-жадвал

МС таркибидаги боғланган ЭБ миқдорининг реакцияга кришувчи моддалар нисбатига боғлиқлиги

Мол нисбати (карбоксил гуруҳ:ЭБ)	КМЦ (АД -85 мол%)	ПГК (АД -96 мол%)	КМЦ-ГИНК	ПГК -ГИНК
	ЭБ, мол%	ЭБ, мол%	ЭБ, мол %	ЭБ, мол%
1:0,10	6,3	8,1	5,3	6,97
1:0,25	20,9	25,5	20,1	22,2
1:0,50	24,8	30,2	24,3	28,5
1:0,75	30,3	38,9	29,3	32,8
1:1,0	30,6	39,4	29,0	33,1
1:1,5	30,5	39,5	29,1	33,1

Жадвалдан кўриниб турибдики МСлар таркибидаги боғланган ГИНК КМЦ ва ПГК ион алмашиниш реакциясига сезиларли таъсир кўрсатмайди. Бироқ ЭБ билан реакцияси охиригача бормайди ва олинган МСлар таркибидаги ЭБ миқдори КМЦ $30\pm 0,5$ мол%, ПГК $39\pm 0,5$ мол%, КМЦ-ГИНК $30\pm 0,5$ мол%, ПГК-ГИНК $33\pm 0,5$ мол% тенг.

РЦ эритмада беқарор бўлиб, осон оксидланади. Шунинг учун реакция РЦ минимал оксидланишини таъминловчи антиоксидант аскорбин кислотаси

(АСК) иштирокида олиб борилди. Қуйидаги 4-жадвалда, АСК иштирокида ва турли рН қийматларида РЦ миқдорининг ўзгариш келтирилган.

4-жадвал

Турли рНли эритмаларда, АСК иштирокида РЦ миқдорининг ўзгариши

Муҳит рН	РЦ: АСК мол нисбати	РЦнинг боланғич концентрацияси мкг/мл	1 соатдан сўнг боланғич РЦ нисбатан %
2.0	0	384±65,76	57,4±17,1
2.0	1:0,5	701±19,73	31,5±2,8
5.5	0	480±31,82	53,1±6,6
5.5	1:0,5	852±72,50	16,7±8,5
8.0	0	515±84,66	44,9±16,4
8.0	1:0,5	826±74,70	15,4±9,0

РЦ барқарорлигини ўрганиш натижалар асосида, унинг КМЦ ва ПГК билан реакцияси рН 5-6да 1 соат мобайнида АСК иштирокида олиб борилди. РЦ КМЦ, КМЦ-ГИНК, ПГК ва ПГК-ГИНК билан реакция натижалари 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

Реакцияга киришадиган моддалар мол нисбатининг боғланган РЦ миқдорига таъсири

Полимер:РЦ:АК (мол)	КМЦ	ПГК	КМЦ-ГИНК	ПГК-ГИНК
	РЦ мол%	РЦ мол%	РЦ мол%	РЦ мол%
1,0:0,10:0,05	0,50	0,56	0,38	0,57
1,0:0,25:0,125	1,04	1,12	0,55	0,6
1,0:0,50:0,25	4,7	5,4	0,73	1,42
1,0:0,75:0,375	8,3	9,2	1,78	2,67
1,0:1,0:0,5	10,1	10,4	2,05	2,98

Жадвалдан кўриниб турибдики, реакция муҳитда РЦ миқдорининг ортиши КМЦ ва ПГКга боғланган РЦ миқдорининг ортишига олиб келади ва унинг миқдори 10 мол% ни ташкил этди. КМЦ-ГИНК ва ПГК-ГИНК макромолекулаларига боғлинган РЦ миқдори эса 3 мол% дан ортмайди. Иккинчи ҳолатда боғланган РЦ миқдорининг камлиги таъсирлашувчи моддаларнинг конформацион хусусиятлари ҳисобига юзага келган стерик тўсиқлар билан боғлиқ.

Юқорида баён қилинган натижалар асосида силга қарши комбинацияланган препарат олиш мақсадида силга қарши учта препаратни КМЦ ва ПГК макромолекулаларига кимёвий боғлаш йўли танланди. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги макромолекуляр доривор системалар олинди: «Биофтизоэтам-КМЦ» - модификацияланган КМЦ асосида, таркибида 14±3% ГИНК ва 26±4% ЭБ тутади, 11±0,5 кДа ММ эга; «Биофтизоэтам-ПГК» - ПГК асосида, таркибида 16±3% ГИНК ва 31±4% ЭБ

тутади, $12 \pm 0,5$ кДа ММ эга; «Биомайрин» - ПГК асосида, таркибида $15 \pm 5\%$ ГИНК, $15 \pm 5\%$ ЭБ ва $17 \pm 5\%$ РЦ тутади. Ушбу макромолекуляр доривор системалар субстанцияларини олиниш технологияси яратилди ва лаборатория регламенти лойиҳалари ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «**Макромолекуляр системаларнинг фармакологик тадқиқоти**» деб номланган тўртинчи бобида «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК», «Биомайрин» препаратларининг фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Клиник олди токсикологик тадқиқотлар натижасида «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» ва «Биомайрин» препаратларининг изониазид, этамбутол ва рифампицин препаратларига нисбатан 5-10 марта заҳарсизлиги ва V гуруҳ зарарсиз моддалар синфига кириши аниқланди. Бундан ташқари, ушбу препаратлар организмда кумуляцияланмаслиги, аллерген ва мутаген хусусиятларининг йўқлиги шунингдек, тажриба ҳайвонлар репродуктив системаларига зарарли таъсир этмаслиги аниқланди.

Сил микобактерияларга нисбатан «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» ҳамда «Биомайрин» препаратларининг фаоллиги *in vitro* шароитда Республика фтизиатрия ва пульмонология ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт марказининг туберкулез бўйича Миллий Референс лабораториясида², сил микобактерияларининг H37Rv штаммида абсолют концентрациялар усулида ўрганилди.

Тадқиқотлар H37Rv штаммига нисбатан «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» ва «Биомайрин» препаратлари ва назорат препаратлари сифатида қўлланилган изониазид, этамбутол ва рифампицин препаратлари самарали таъсир этишини кўрсатди. Макромолекуляр препаратларда (Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрин) таъсир этувчи моддалар микдорининг ортиши фаолликнинг ортишига олиб келди. Шунингдек, макромолекулага кимёвий боғланган силга қарши препаратларнинг комбинацияси сил микобактерияларга нисбатан ингибирловчи таъсирнинг ортишига олиб келиши аниқланди.

6-жадвал

Биомайрин, изониазид, этамбутол ва рифампицин препаратларининг сил микробактерия резистент штамmlарига нисбатан фаоллиги

Препаратлар	Препаратлар концентрацияси	11748 (бемор)		11891 (бемор)	
		K_1-10^3	K_2-10^4	K_1-10^3	K_2-10^4
Биомайрин	40,0 мкг	10 КОЕ	отр	3 КОЕ	отр
РЦ	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+
ЭБ	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+
ГИНК	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+

² Муаллиф РФваПИАТМ туберкулез бўйича Миллий Референс лабораториясида ходимларига кўрсатган амалий ёрдам учун миннатдорчилик билдиради.

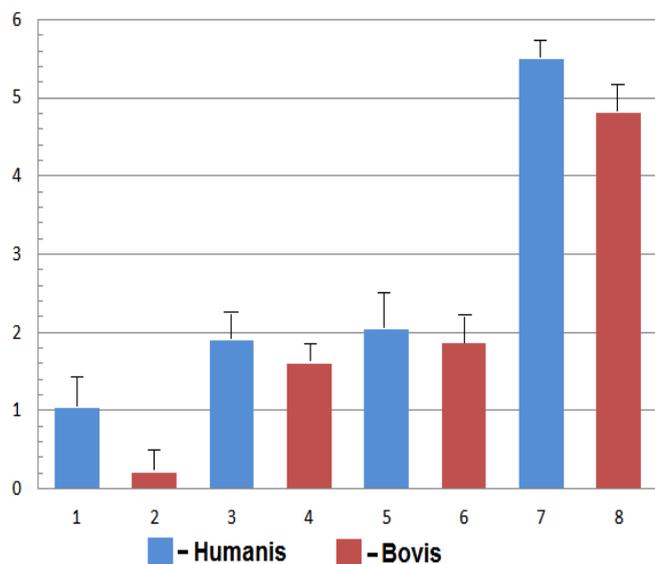
Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрин препаратларининг *in vivo* шароитдаги силга қарши фаоллиги оддий денгиз чўчқаларида ва қуёнларда сил микобактерияларининг «Humanis» (одам штамми) ва «Bovis» (буқа штамми) штаммларида ўрганилди³.

Қуйидаги 5-расмда Биофтизоэтам-К, Биофтизоэтам-П ва Биомайрин препаратларининг *in vivo* шароитда сил микобактерияларига қарши фаоллиги кедтирилган. Кўриниб турибдики, бунда Биомайрин препарати энг юқори фаолликни намоён қилади. Биомайрин препарати учун «Bovis» штаммида зарарланиш индекси 0,2% ва «Humanis» штаммида эса 1,03% га тенг. Биофтизоэтам-ПГК препарати учун «Bovis» штамми зарарланиш индекси 1,6% ва штаммида эса 1,9% ва Биофтизоэтам-КМЦ препарати учун «Bovis» штаммида зарарланиш индекси 1,86% ва «Humanis» штаммида 2,03% га тенг.

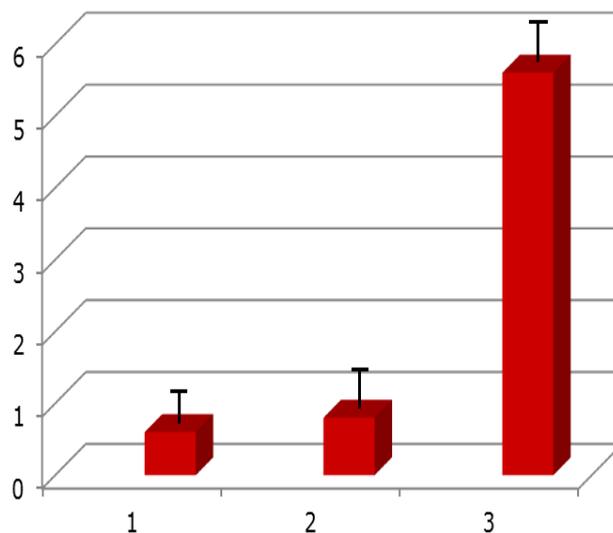
Биомайрин препаратининг силга қарши фаоллиги Майрин препарати билан таққосланган ҳолда ўрганилди. Майрин - комбинацияланган силга қарши препарат бўлиб, таъсир этувчи моддалари ГИНК (75 мг), РЦ (150 мг) ва ЭБ (300 мг)дан иборат. Тадқиқотлар қуёнларда препаратларни 10 мг/кг дозада киритиш орқали олиб борилди. Препаратларнинг фаоллиги ички органлар зарарланиш индекси бўйича, яъни Р. Войтек усулида (талоқнинг зарарланиши бўйича) баҳоланди (6-расм):

$$ИТ = МТС \cdot 100\% / МТ,$$

бу ерда: ИТ – талоқ индекси, МТС – талоқ масси, МТ – тана масси.



5-расм. Ҳайвонларнинг зарарланиш индекси: 1,2-Биомайрин; 3,4-Биофтизоэтам-ПГК; 5,6-Биофтизоэтам-КМЦ; 7,8-Назорат

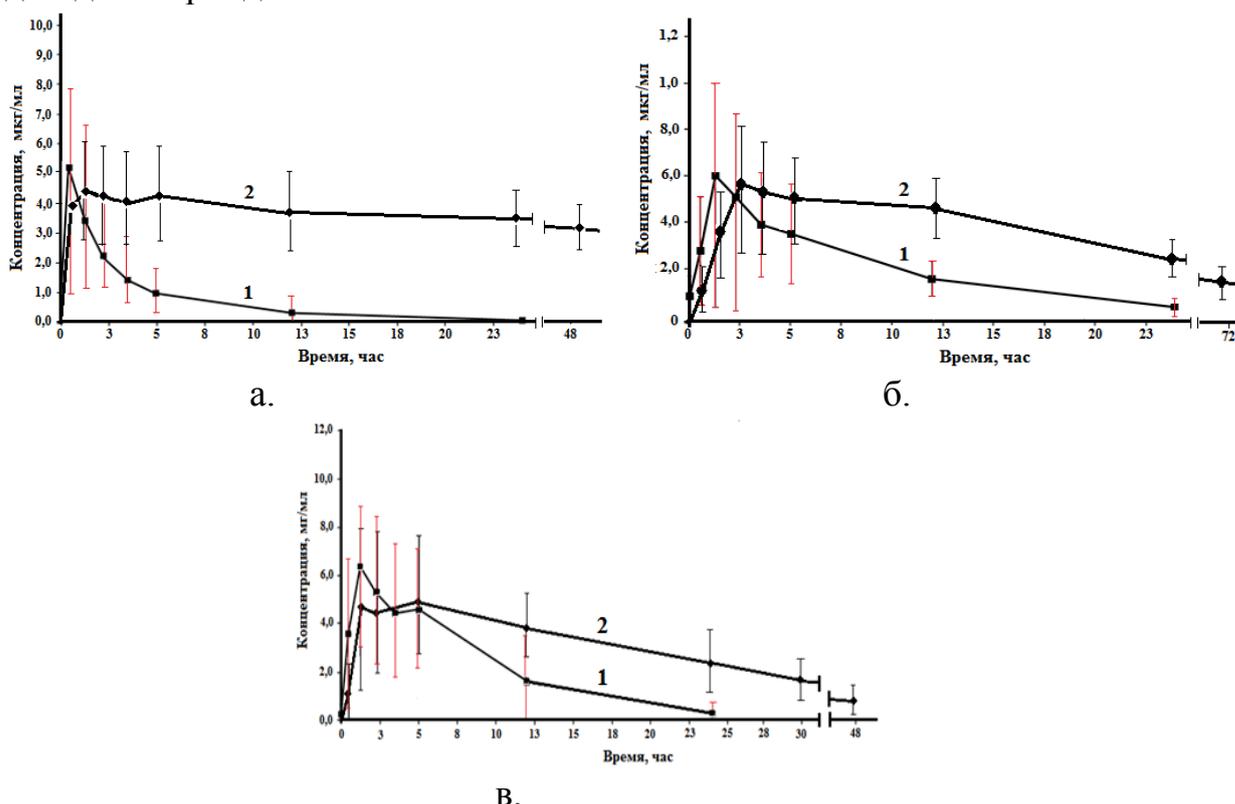


6-расм. Ҳайвонларнинг зарарланиш индекси: 1. Майрин; 2. Биомайрин; 3. Назорат

³ Муаллиф Ўзбекистон Ветеринария ИТИ туберкулез лабораторияси мудири в.ф.н. Г.Х.Мамадуллаевга кўрсатган амалий ёрдами учун миннатдорчилик билдиради.

6-расмдан кўриниб турибдики, Биомайрин препаратида таъсир этувчи моддаларга нисбатан ҳисобланганда, Майринга нисбатан икки марта кам концентрацияда сил микобактерияларининг «Humanis» штаммига нисбатан деярли бир хил фаоллик намён этади. Зарарланиш индекси Биомайрин препарати учун 0,8 % ва Майрин препарати учун эса 0,6 % га тенг.

Биомайрин ва Майрин препаратларининг фармакокинетик хусусиятлари ўрганилди⁴. Препаратлар оғиз орқали «Биомайрин» - 15 мг/кг (таъсир этувчи моддалар миқдори Биомайрин массасининг 45% га тенг), «Майрин» - 7,5 мг/кг дозада юборилди.



7-расм. Майрин (1) ва Биомайрин (2) препаратлари оғиз орқали юборилганда ГИНК (а), ЭБ (б), ва РЦ (в) препаратларининг қондаги миқдорини ўзгариши

Қуйидаги 7-расмдан кўриниб турибдики, Майрин препарати киритилганда, ГИНК тезда сўрилади ва қондаги концентрацияси 1 соатда ($5,18 \pm 0,54$ мкг/мл), ўпқада эса 3 соатда максимал даражага эришади ҳамда 12 соатгача бактериостатик концентрацияда ($0,03$ мкг/мл) сақланади. Биомайрин препарати киритилганда эса, 1-соатда ГИНК нинг қондаги миқдори $4,68 \pm 0,57$ мкг/мл бўлади ва 48 соатгача $3,0-4,5$ мкг/мл интервалда сақланади, сўнгра эса 72 соатгача секин аста камайиб боради. ГИНК миқдорининг бундай ўзгариши ўпқада, жигарда ва буйракда ҳам кузатилди.

Майрин препарати киритилгандан сўнг (7-расм, б) ЭБ тезда сўрилади ва 2 соат мобайнида қонда максимал концентрацияга (6 мкг/мл) эришади.

⁴ Муаллиф фармакокинетик тадқиқотлар ўтказишдаги кўмаги учун ЎзР ФА Биоорганик кимё институти қошидаги Фармакологик воситаларни фармакокинетик ва фармакодинамик синов маркази ходимларига миннатдорчилигини билдиради.

ЭБнинг энг кичик таъсир этувчи концентрацияси (1-2 мкг/мл) 12 соат мобайнида сақланади. Организмда ЭБ нинг 20-30% қон плазмаси оксиллари билан боғланади. Шунини айтиш лозимки, ЭБ эритроцитларда плазмага нисбатан 2 марта кўп тўпланади.

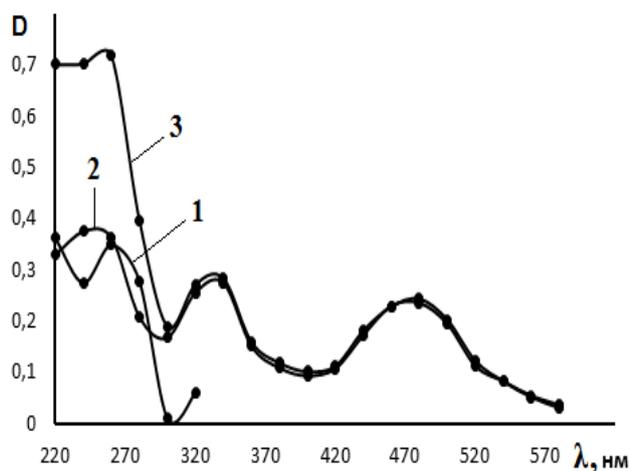
Биомайрин препарати киритилгандан сўнг, ЭБ қонда 3 соатдан сўнг максимал концентрацияга (5,93 мкг/мл) эришади. ЭБнинг энг кичик таъсир этувчи концентрацияси (1-2 мкг/мл) 36 соат мобайнида сақланади ва 72 соатгача камайиб боради.

Майрин препарати киритилгандан сўнг (7-расм, в) РЦ тезда сўрилади ва 2-2,5 соат мобайнида қонда максимал концентрацияга (6,3 мкг/мл) эришади. Терапевтик концентрацияда 8-12 соат мобайнида сақланади.

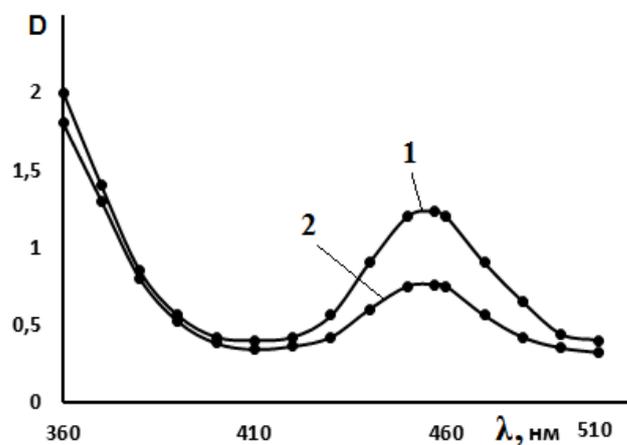
Биомайрин препарати киритилгандан сўнг 5 соат мобайнида қонда максимал концентрация (5,04 мкг/мл) намоён бўлади. Терапевтик концентрацияда 30 соатгача сақланади.

Шундай қилиб, Биомайрин препарати организмга киритилганда таъсир этувчи моддалар (ГИНК, ЭБ ва РЦ) терапевтик концентрациялари Майрин препарати киритилгандагига нисбатан узокроқ вақт сақланади ва уларнинг силга қарши узок вақт фаоллик кўрсатишига сабаб бўлади.

Диссертациянинг «Сил касаллигига қарши Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК и Биомайрин препаратларини стандартлаш» деб номланган бешинчи бобда Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК препаратларининг субстанциялари ҳамда Биомайрин препаратининг субстанцияси ва дори шаклини стандартлаш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган. Ушбу препаратлар субстанцияларини стандартлашда таъсир этувчи моддалар ГИНК, ЭБ ва РЦ нинг специфик хусусиятлари ҳисобга олинган. ГИНК молекуласида ароматик (пиридин) ҳалқасига хос бўлган π-кучланишлар системаси мавжуд бўлиб, 262 нм тўлқин узунлигида ютилиш намоён қилади. РЦ УБ спектрида 233, 269, 336 ва 473 нм тўлқин узунликларда ютилиш кузатилади (8-расм).



8-расм. ГИНК (1), РЦ (2) и Биомайриннинг (3) 0,1 М НСІ эритмасидаги ютилиш спектрлари



9-расм. ЭБ (1) ва Биомайриннинг (2) ютилиш спектрлари

ЭБ тўйинган алифатик моноспиртлар синфига киради ва унинг молекуласида УБ нурларни ютувчи хромафор гуруҳлар мавжуд эмас. Шунинг учун ЭБ ни миқдорий аниқлаш учун унинг симоб роданиди билан кислотали шароитда таъсирлашиши натижасида ҳосил бўлган қизил-қўнғир комплексининг 457 нм тўлқин узунлигида ютилиши соҳасига эгалигидан фойдаланилди (9-расм).

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда макромолекуляр препаратлар таркибидаги таъсир этувчи моддалар миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрик усули ишлаб чиқилди. Препаратлар таркибидаги РЦ, ЭБ ва РЦ миқдори оптик зичлик ва препарат концентрациясини боғлиқлигини ифодаловчи градиуровка эгрилари орқали аниқланди.

Тадқиқотлар макромолекуляр препаратлар (Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрин) субстанцияси таркибидаги таъсир этувчи моддалар миқдорини аниқлаш учун спектрофотометрик усулдан фойдаланиш мумкинлигини кўрсатди.

Қуйида макромолекуляр препаратлар субстанциялари таркибидаги таъсир этувчи моддалар: ГИНК, ЭБ ва РЦ миқдорини аниқлаш усулининг валидацион баҳолаш натижалари келтирилган (7-жадвал).

7-жадвал

ГИНК, РЦ и ЭБ ни спектрофотометрик усулда аниқлашнинг валидацион баҳолаш натижалари

Кўрсаткич	Меъёр	Натижа		
		ГИНК	РЦ	ЭБ
Чизиқлилиқ		0,0025- 0,0175мг/мл	0,00375- 0,02625мг/мл	0,055- 0,637 мг/мл
Корреляция коэффициенти, r	≤1	0,990	0,996	0,995
Аниқлик	(98 -102%)	99,8%	100,1%	99,2
Тўғрилиқ (Стьюдент критерияси)	≤2,31	t _{хис..} =1,064	t _{хис.} =1,36	t _{хис.} =1,53
Стандарт нисбий четланиш, RSD	≤3%	2,64%	2,38%	2,55%
Усулнинг такрорланувчанлиги	≤5%	S ₁ =1,87 S ₂ =2,03	S ₁ =3,43 S ₂ =4,14	S ₁ =2,65 S ₂ =2,78

7-жадвалдан кўришиб турибдики, Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрин препаратлари субстанциялариси таркибидаги ГИНК, ЭБ ва РЦ миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрик усули яхши такрорланувчан ва аниқ, чунки барча ҳолатларда Стьюдент коэффициенти жадвалда келтирилган қийматдан кичик. Бу ўз навбатида систематик хатоликлар йўқлигини кўрсатади.

Олинган миқдорий кўрсаткичларга асосланиб Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрин субстанциялари учун спецификация ишлаб чиқилди ва Давлат фармпкопеасига мувофиқ қуйидаги кўрсаткичлар бўйича

стандартланди: эрувчанлик, чинлиги, куритилган вақтдаги масса йўқотиши, хлоридлар, сульфатлар, рН, умумий зол миқдори, сульфатли зол миқдори, оғир металллар, микробиологик тозалик, миқдорий таркиб, қадоқ, маркировка, ташиш, сақлаш, сақлаш муддати.

Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрин препаратлари субстанциясини ишлаб чиқариш лаборатория регламентлари ва ишлаб чиқариш технологик схемаси ишлаб чиқилди.

Биомайрин субстанциясининг фармакологик хусусиятларидан келиб чиққан холда доза танланди ва Биомайриннинг битта капсуласидаги миқдори 600 мг деб олинди.

Дори шакли таркибидаги Биомайрин миқдорини аниқлашда юқори самарали суюқлик хроматографияси ва спектрофотометрия усуллари ишлаб чиқилди. Бу усуллар Биомайрин таркибидаги таъсир этувчи моддалар ГИНК, ЭБ ва РЦ миқдорини аниқлашга асосланган.

Биомайрин субстанцияси ва дори шакли учун ВФМ лойиҳалари ишлаб чиқилди. Биомайрин препаратини клиник синовларини ўтказиш учун рухсат олиш мақсадида тегишли меъёрий-техник хужжатлар тайёрланди ва «Дори воситаларини, тиббий қурилма ва тиббиёт асбоб-ускуналарини экспертизадан ўтказиш ва стандартлаш маркази» Давлат унитар корхонасига топширилди.

ХУЛОСАЛАР

1. КМЦ (ПД=530 ва 470, АД=85±3 ва 70±3, M_w/M_n 1,138±0,15 бўлган) ва цитрус пектини (ММ 160,0±1,5 кДа ва ММТ 1,173±0,13 бўлган) полисахаридлари макромолекуляр занжирини гидролитик деструкция қилиш ва молекуляр параметрларини бошқариш орқали биомослашувчан ва биопарчаланувчан хусусиятларга эга макромолекуляр асослар - қуйи молекуляр КМЦ ММ 12,0±0,5 кДа, ММТ 1,025±0,23 ва АД 85±3 ва ПГК ММ 15,0±0,5, ММТ 1,060±0,20 олинди. Улардан молекуляр конструкциялаш орқали макромолекуляр системалар олишда полимер тишувчилар сифатида фойдаланиш мумкин.

2. КМЦ ва ПГКнинг периодат оксидланиш реакцияси хусусиятлари тадқиқ этилди, реакцион фаол қуйи молекуляр КМЦ ва ПГКнинг альдегид ҳосилаларини синтез қилиш қонуниятлари ва уларнинг молекуляр параметрлари аниқланди. Таркибида 10 - 45 моль % альдегид гуруҳлари тутувчи ва молекуляр массалари 75±1,0, 58±0,5, 34±0,5, 26±0,5, 11,05 кДа бўлган КМЦ диальдегид ҳосилалари ҳамда 15 - 50 моль % альдегид гуруҳлари тутувчи ва молекуляр массалари 38±0,5, 24±0,5, 19±0,5, 16±0,5, 12±0,5 кДа бўлган ПГК диальдегид ҳосилалари олинди.

3. КМЦ ва ПГК диальдегид ҳосилаларининг ГИНК билан нуклеофил ўрин олиш реакцияси тадқиқ этилди ва ММ ўзгаришини реакциянинг боришига сезиларли таъсир кўрсатмаслиги аниқланди. Аввалда аниқланганидек, диальдегид КМЦ ва диальдегид ПГК ГИНК билан реакциясида битта альдегид гуруҳи (альдегид гуруҳларнинг 50%) иштирок

этади, иккинчи альдегид гуруҳи эса пираноза халқасининг тикланишига срафланади. Қуйимолекуляр КМЦ асосида таркибида азометин боғи орқали боғланган 5-21 моль% ГИНК тутувчи, ММ $11 \pm 0,5$ кДа бўлган ва ПГК асосида таркибида азометин боғи орқали боғланган 10-25 моль % ГИНК тутувчи, ММ $13 \pm 0,5$ кДа эга макромолекуляр системалар олинди.

4. Қуйимолекуляр КМЦ ва ПГКнинг ЭБ ва РЦ билан ўзаро таъсирлашиш реакциялари тадқиқ этилди. КМЦ асосида, таркибида 10 - 25 моль % ЭБ ва 5,0-11,0 моль % РЦ тутувчи ҳосилалари ҳамда ПГК асосида, 15 до 30 моль % ЭБ ва 5,0-12,0 моль % РЦ тутувчи микромолекуляр системалар олинди. Реакциясининг бориши ва маҳсулотлар тузилиши потенциометрик титрлаш, вискозиметрия ва спектроскопик усулларда аниқланди.

5. Диальдегид КМЦ ва диальдегид ПГКларнинг ГИНК ва ЭБ билан ўзаро реакцияси натижасида КМЦ асосида таркибида $16 \pm 5\%$ ГИНК ва $25 \pm 5\%$ ЭБ тутувчи - «Биофтизоэтам-КМЦ» ҳамда ПГК асосида таркибида $26 \pm 5\%$ ГИНК ва $30 \pm 5\%$ ЭБ тутувчи - «Биофтизоэтам-ПГК» макромолекуляр системалари олинди. Таркибида $17 \pm 5\%$ РЦ тутувчи ПГК ва «Биофтизоэтам-ПГК» асосида «Биомайрин» макромолекуляр системаси олинди.

6. «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» ва «Биомайрин» препаратларининг клиник олди синов натижалари изониазид, этамбутол ва рифампицин препаратларини макромолекуляр асосларга кимёвий боғлаш, уларнинг ўткир ва сурункали захарлилигининг камайишини, дастлабки препаратларга нисбатан LD_{50} қиймати 5-10 марта кам бўлишини кўрсатди. Олинган макромолекуляр силга қарши препаратлар кумулятив, аллерген, мутоген хоссаларга эга эмаслигини ва репродуктив жараёнларга салбий таъсир кўрсатмаслиги аниқланди.

7. «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» ва «Биомайрин» препаратларининг *in vitro* ва *in vivo* шароитларда силга қарши фаолликлари тадқиқ этилди ва уларнинг сил микобактерияларининг сезгир ва чидамли (резистент) штаммларига нисбатан фаол таъсир кўрсатиши аниқланди. «Биомайрин» препарати икки марта кам дозада ҳам қуйи молекуляр «Майрин» препарати каби фаоллик кўрсатиши аниқланди.

8. Фармакокинетик тадқиқотлар натижасида «Биомайрин» препаратининг силга қарши пролонгацияланган таъсирга эга эканлиги аниқланди. «Биомайрин» препарати таркибида препаратларнинг (ГИНК, ЭБ ва РЦ) кон ва ўпкадаги терапевтик концентрацияси «Майрин» ёки алоҳида препаратлар киритилгандагига нисбатан ГИНК 4 марта, ЭБ ва РЦ 3 марта узокроқ вақт бўлиши аниқланди. Шунингдек, макромолекула билан кимёвий боғланган ГИНК препарати (Биомайрин) организмда 75%га кам метаболизмга учрашини, яъни нофаол ацетилизониазидга айланишини, бу макромолекула таркибида препаратлар сил микобактерияларига нисбатан олигомерлар комплекси холида таъсир этиш эҳтимоллигини кўрсатади.

9. Кимёвий, фармакологик ва клиник олди синов натижалари тиббиёт амалиётига жорий этиш учун энг самарали препарат - таркибида ГИНК, ЭБ ва РЦ тутувчи «Биомайрин» препарати эканлигини кўрсатди. «Биомайрин» препарати

субстанцияси ва перорал қўллаш учун «Биомайрин 600 мг капсула» дори шаклини олиш технологияси яратилди. «Биомайрин 600 мг капсула» рўйхатдан ўтказиш мақсадида ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техникаси экспертизаси ва стандартлаш Давлат маркази» Давлат унитар корхонасига топширилди ва ҳозирда клиник синовлар босқичида.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА, ИНСТИТУТЕ ХИМИИ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ШОМУРОТОВ ШАВКАТ АБДУГАНИЕВИЧ

**МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

02.00.10 - Биоорганическая химия

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

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.DSc/K17

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

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

Научный консультант	Тураев Аббасхан Сабирханович доктор химических наук, академик
Официальные оппоненты	Мавлянов Саидмухтар Максудович доктор химических наук, профессор Рахмонбердиев Гаппар Рахмонбердиевич доктор химических наук, профессор Сыров Владимир Николаевич доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация	Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ Узбекистана (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (регистрационный номер № _____). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки _____ от _____ 2018 года).

Ш.И.Салихов

Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., академик

М.И.Асраров

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

А.А.Ахунов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Создание высокоэффективных препаратов, без побочных эффектов и с пролонгированным действием, является во всем мире, одной из важнейших задач для лечения различных заболеваний. Современное развитие химии, биологии и фармацевтики, в применении лекарственных препаратов в терапии различных инфекционных заболеваний, привело к созданию нового поколения лекарственных веществ с избирательным действием, низкой токсичностью на организм, а также пролонгированным и эффективным действиями на процесс заболевания.

На сегодняшний день, в мире, использование методов макромолекулярного конструирования при создании новых эффективных лекарств, применяемых при терапии различных заболеваний, приводит к улучшению терапевтических свойств лекарственных препаратов, снижению их токсического воздействия на организм, пролонгированному действию и снижению стоимости производства этих препаратов. Поэтому, при создании макромолекулярных терапевтических систем, методом молекулярного конструирования, проводятся исследования в следующих направлениях: получение полимерных носителей с регулируемыми молекулярными параметрами и физико-химическими свойствами на основе природных полимеров (полисахариды, полипептиды и другие); разработка методов иммобилизации лекарственных препаратов с полимер носителями; изучение механизмов действия макромолекулярных лекарственных систем и разработка промышленных технологий для их производства.

В настоящее время Республике, особое внимание уделяется защите населения от инфекционных заболеваний и их профилактике. На основе программных мер, предпринятых в этом направлении, была создана научная основа, с новыми подходами, для производства высокоэффективных лекарственных веществ. Необходимо отметить, что производство антибактериальных лекарственных препаратов в нашей Республике находится на не достаточном уровне. Поэтому, разработка импортозамещающих, антибактериальных препаратов, с низкой токсичностью и пролонгированным действием, является весьма актуальной. Конкретные задачи в реализации этой работы предусмотрены в Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в четвертом приоритетном направлении «Развитие фармацевтической промышленности, а также обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми высококачественными лекарствами и медицинскими изделиями». И здесь, играют важную роль создание противотуберкулезных препаратов, на основе местного сырья, которые могут конкурировать на мировом рынке.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14 июля 2006 г № ПП-416 «О мерах по поддержке отечественных производителей лекарственных средств и изделий

медицинского назначения», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.⁵ Научные исследования, направленные на создание макромолекулярных терапевтических систем и лекарственных препаратов путем молекулярного конструирования, проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Laboratories of the Medical Researches Council of Ireland (Ирландия), University of Queensland Brisbane (Австралия), Институте цитологии и генетики СО РАН (Россия), Институте химии и физики полимеров (Узбекистан) и Институте биоорганической химии (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по созданию макромолекулярных терапевтических систем и новых лекарственных препаратов путем молекулярного конструирования, был получен ряд научных результатов, в том числе: получены производные оксипропилсахаридов, содержащие изониазид, и установлено их пролонгированное противотуберкулезное действие (Laboratories of the Medical Researches Council of Ireland, Ирландия); в результате иммобилизации изониазида и парааминосалициловой кислоты с алгинатом и хитозаном доказана снижение токсичности и увеличение действие препаратов в организме (University of Queensland Brisbane, Австралия); путем молекулярного конструирования диальдегид декстрана с изониазидом получен препарат «Изодекс», обладающий направленным действием на внутри- и внеклеточные инфекции (Институт цитологии и генетики СО РАН, Россия); установлена снижение токсичности изониазида, путем химического связывания его к макромолекуле диальдегида карбоксиметилцеллюлозы (Институт химии и физики полимеров, Узбекистан); путем иммобилизации препаратов изониазида и этамбутола к макромолекуле полигалактуроновой кислоты посредством различной химической связи, был получен противотуберкулезный препарат, эффективно действующий на чувствительные и устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза (Институт биоорганической химии, Узбекистан).

В мире, по созданию макромолекулярных терапевтических систем с пролонгированным действием, проводятся исследования по следующим приоритетным направлениям: создание, лекарственных препаратов

⁵Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации разработан по приведенным данным в источниках <http://lektrava.ru/encyclopedia/zaytsegub-opanyayushchiy>, <http://floruz.uz/content/lagochilus-pubescens-vved>, <http://www.niscair.res.in/>, Science Communication/Abstracting Journals и на основании других источников.

макромолекулярной природы, используемых при терапии инфекционных заболеваний; получение противоопухолевых препаратов направленного действия; улучшение терапевтических свойств лекарственных препаратов применяемых в медицинской практике, путем их модификации; выделение биологически активных веществ, установление механизма их действия и разработка новых препаратов на их основе.

Степень изученности проблемы. В настоящее время за рубежом создание макромолекулярных терапевтических систем является одним из важных направлений органической, биоорганической химии, химии полимеров, медицины и фармацевтики. Применение в терапии различных заболеваний макромолекулярных систем требует решения важных проблем при изучении механизма их взаимодействия с живым организмом и их фармакологической активностью. В этом направлении проведены исследования Н.А. Платэ, Е.Ф. Панарином, Б.Н. Лискорином, Й. Ченом, М. Фукудой, Б.А.Жубановом, Б.А. Бектуровом и др.

Несмотря на то, что макромолекулярные терапевтические системы оказывают положительное побочное действие на организм, такие как продолжительность и направленность терапевтического эффекта, избирательный эффект, количество макромолекулярных систем, применяемых в медицинской практике, незначительно. В числе таких лекарственных препаратов «Полиоксидоний», «Даванат», «Кагоцел» и другие. В связи с этим, в настоящее время в мире интенсивно ведутся систематические исследования по созданию макромолекулярных терапевтических систем и изучению механизма их действия. Особенно актуально создание макромолекулярных терапевтических систем с противотуберкулезной активностью. Поскольку, большинство препаратов, применяемых в терапии туберкулеза, ведут к токсикологическим последствиям во время лечения из-за короткого продолжительного действия и побочного эффекта в организме.

В Узбекистане исследования полисахаридов и получение на их основе макромолекулярных терапевтических систем проводились под руководствами академика Х.Усманова, проф. Ш.Наджимутдинова, академика А.С. Тураева, проф. Г.Рахманбердиева и проф. А.А.Сарымсакова. Исследования по получению макромолекулярных систем на основе производных целлюлозы (сульфат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза и др.) проводятся в Институте биоорганической химии, Институте химии и физики полимеров, Ташкентском химико-технологическом институте. В Институте биоорганической химии, в течение ряда лет, проводятся систематические исследования химической модификации полисахаридов с противотуберкулезными препаратами, получены комбинированные макромолекулярные системы, обладающие низкой токсичностью, пролонгированным действием и обладающие активностью по отношению к резистентным штаммам микобактерий туберкулеза.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательских учреждений, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских проектов Института биоорганической химии: № 92-04 «Исследование влияния природы химической связи макромолекула - лекарственное вещество в макромолекулярных лекарственных системах на их фармакологическую активность» (2004-2005), № А11-Т094 «Противотуберкулезный препарат комбинированного действия - Биомайрин» (2012-2014) и ФА-А11-Т059 «Разработка капсульной формы противотуберкулезного препарата Биомайрин, получение разрешения на клинические испытания» (2015-2017).

Целью исследования является разработка высокоэффективных противотуберкулезных препаратов с пролонгированным действием путем молекулярного конструирования карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты с изониазидом, этамбутолом и рифампицином.

Задачи исследования:

целенаправленная модификация карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты, разработка химических методов регулирования их молекулярных параметров, получение их реакционно-активных (диальдегид, карбоксильных) производных, с заранее заданными физико-химическими свойствами и молекулярными параметрами (молекулярной массой, молекулярно-массовым распределением, степенью замещения по функциональным группам);

исследование реакции синтеза макромолекулярных систем путем модификации карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты с противотуберкулезными препаратами и установление их структурных и молекулярных характеристик;

исследование фармакологических свойств макромолекулярных противотуберкулезных систем и установление зависимости их противотуберкулезной активности от молекулярных параметров, в условиях *in vitro* и *in vivo*, определение наиболее эффективных макромолекулярных систем с целью дальнейшей разработки противотуберкулезных препаратов;

разработка технологии получения лекарственной формы макромолекулярных противотуберкулезных препаратов, разработка методов стандартизации их субстанции и лекарственной формы;

разработка нормативно-технической документации на субстанцию и лекарственную форму комбинированного противотуберкулезного препарата, получение опытной партии препарата «Биомайрин», представление нормативно-технических документов в ГУК «Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

Объектами исследования являются карбоксиметилцеллюлоза со СП=530 и 470, СЗ=85±3 и 70±3, соответственно; полигалактуроновая

кислота, полученная из цитрусового пектина (содержание –OCH₃ групп 65%); противотуберкулезные препараты: изониазид, этамбутол и рифампицин, а также штаммы микобактерии туберкулеза: H37Rv, «Humanis» (человеческий штамм) и «Bovis» (бычий штамм).

Предметом исследования является исследование особенностей синтеза макромолекулярных систем, обладающих противотуберкулезным действием, путем химической модификации карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты с противотуберкулезными препаратами – изониазидом, этамбутолом и рифампицином, установление их структурных и молекулярных характеристик, исследование физико-химических и биологических свойств - противотуберкулезной активности, токсикологических и фармакокинетических свойств.

Методы исследования. В диссертационной работе были использованы методы органического синтеза, физико-химические (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии, гелпроникающая хроматография, вискозиметрия, элементный анализ) и фармако-токсикологические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

разработаны методы получения производных карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты с заранее заданными молекулярными параметрами и физико-химическими свойствами;

получены реакционно-активные диальдегид производные карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты для дальнейшей их модификации с противотуберкулезными препаратами;

синтезированы, на основе карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты, макромолекулярные лекарственные системы, содержащие вдоль макромолекулы изониазид, этамбутол и рифампицин;

установлена зависимость противотуберкулезной активности макромолекулярных систем от их молекулярных параметров (природы и молекулярной массы полимер-носителя, содержания действующих веществ и др.);

доказана возможность создания макромолекулярной системы, содержащей вдоль цепи макромолекулы несколько противотуберкулезных препаратов, обладающей низкой токсичностью на организм и оказывающей пролонгированное противотуберкулезное действие.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

по результатам исследования установлена возможность создания макромолекулярных систем, оказывающие выраженное пролонгированное противотуберкулезное действие и обладающие низкой токсичностью, путем химической модификации производных полисахаридов с противотуберкулезными препаратами;

получены макромолекулярные системы «Биофтизоэтам-КМЦ» и «Биофтизоэтам-ПГК», содержащие вдоль макромолекулярной цепи два противотуберкулезных препарата - изониазид и этамбутол, оказывающие

выраженное противотуберкулезное действие на микобактерии туберкулеза. Разработаны проекты лабораторного регламента и временной фармакопейной статьи на их субстанции;

разработан противотуберкулезный препарат «Биомайрин» макромолекулярной природы на основе полигалактуроновой кислоты и противотуберкулезных препаратов (изониазида, этамбутола и рифампицина), оказывающий выраженное противотуберкулезное действие на чувствительные и резистентные штаммы микобактерий туберкулеза. Разработан лабораторный регламент получения субстанций и проекты временной фармакопейной статьи на субстанцию и лекарственную форму – «Капсула Биомайрин 600 мг».

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с применением современных физико-химических методов исследований. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи критерия Стьюдента с вычислением граничных значений доверительного интервала средних значений. Подтверждением полученных результатов служат экспертные оценки специалистов, практическая реализация результатов исследований, обсуждение результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, публикации результатов исследований в рецензируемых научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в работе обоснованы закономерности синтеза производных карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты, содержащих реакционно-активные диальдегидные группы с заранее заданными молекулярными параметрами, а также методы молекулярного конструирования лекарственных средств, путем присоединения противотуберкулезных препаратов к модифицированным макромолекулам карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты.

Практическая значимость работы заключается в том, что путем химического присоединения к макромолекуле модифицированной карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты противотуберкулезных препаратов (изониазида, этамбутола и рифампицина), получены макромолекулярные системы «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» и «Биомайрин», обладающие пролонгированным противотуберкулезным действием и меньшей токсичностью.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов научных исследований по молекулярному конструированию противотуберкулезных препаратов пролонгированного действия, определению структуры, активности и разработке на их основе новых эффективных препаратов:

внедрено новое эффективное лекарственное средство, содержащее противотуберкулезные препараты вдоль макромолекулярной цепи, в производство фармацевтической промышленности (справка ГУК «Узфармсанонат» МД-06/3100-1 от 7 ноября 2017 года). В результате

появились возможности производства пролонгированного, малотоксичного препарата «Биомайрин» и повышения эффективности терапии туберкулеза;

получено положительное заключение от ГУК «Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» на проведение клинических испытаний противотуберкулезного препарата Биомайрин (справка «Государственного Центра экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» №29/03-1655 от 27 ноября 2017 года). Производство данного препарата даст возможность в республике импортозамещения препаратов подобного действия;

разработанные методы молекулярного конструирования использованы при получении новых пролонгированных препаратов (справка Университета Коджаэли от 22 января 2017 года, Турция). Это дало возможность разработать антибактериальных макромолекулярных систем, обладающих пролонгированным действием и низкой токсичностью;

результаты исследований по модификации полисахаридов и установлению их молекулярных параметров, использованы в более 10 зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором для получения новых модифицированных соединений и установления их молекулярных и структурных параметров (Journal of Catalysis, 2015, V. 330, ResearchGate, IF 7,27; Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces, 2013, V 49, Issue 7, ResearchGate, IF 0,66; Polymer Journal, 2011, Vol. 33 Issue 1, ResearchGate, IF 1,38; Russian Journal of General Chemistry 2015. V. 85, ResearchGate, IF 0.553 и другие). Результаты дали возможность определить макромолекулярные параметры модифицированных полисахаридов;

для изучения влияния препаратов растительного и синтетического происхождения на иммунные показатели животных, применены методы молекулярного конструирования и препараты «Биофтизоэтам», «Биомайрин» в проекте А11-Т059 «Исследование полифункциональных свойств растительных и синтетических иммуномодуляторов на основе местного сырья» (справка Агентства по науке и технологиям ФТА-02-11/1195 от 27 ноября 2017 года). Результаты дали возможность выявить влияния некоторых препаратов растительного и синтетического происхождения на иммунные показатели животных.

Апробация работы. Результаты исследования диссертационной работы прошли апробацию на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 34 научных работ. Из них 22 научных статей, в том числе 3 в зарубежных и 19 в республиканских научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, поданы 2 заявки на патентование.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 175 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенных научных исследований, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, сформулированы цель и задачи, приведен обзор международных научных исследований по теме диссертации, определена степень изученности проблемы, ее научная новизна, обоснована достоверность полученных результатов, предложено их внедрение, а также изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Молекулярное конструирование лекарственных препаратов пролонгированного действия»** приведен обзор, посвященный анализу литературных данных по изучению методов молекулярного конструирования макромолекулярных терапевтических систем по основным требованиям, предъявляемым к полимер-носителям лекарственных препаратов, о взаимосвязи фармакологических свойств полимеров с их макромолекулярными характеристиками и о создании макромолекулярных систем для лечения туберкулеза. Рассмотрены подходы к решению проблемы создания лекарственных препаратов пролонгированного действия путем молекулярного конструирования, проанализированы методы получения, изучение их свойств, что позволило определить цель и задачи работы, а также выбрать объекты исследования.

Во второй главе диссертации **«Синтез макромолекулярных систем и методы их исследования»** приводятся объекты и условия синтеза макромолекулярных систем, материалы и методы исследования. Подробно описаны методы синтеза и анализа продуктов реакции. Статическую обработку полученных данных проводили с применением компьютерной программы «Microsoft Excel», с использованием общепринятых статистических критериев.

В третьей главе диссертации **«Синтез макромолекулярных систем и установление их структурных и молекулярных характеристик»** приведены результаты исследования особенностей гидролитического расщепления карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), полигалактуроновой кислоты (ПГК), синтеза их реакционноактивных диальдегид производных, их модификации с изониазидом (ГИНК), этамбутолом (ЭБ) и рифампицином (РЦ). Приведены результаты установления структуры и молекулярных характеристик полученных макромолекулярных систем, на основе КМЦ и ПГК.

При создании макромолекулярных лекарственных систем, особую роль в определении их физико-химических и фармакологических свойств, играет природа полимеров носителей, их молекулярные параметры (ММ, ММР, содержания функциональных групп и другие) и конформация.

В связи с этим, в диссертационной работе, в качестве полимера носителя, были изучены КМЦ и ПГК, которые, в основном, отличаются между собой природой связи основной цепи макромолекулы. В макромолекулярной цепи КМЦ ангидроглюкопиранозные звенья связаны между собой 1,4-β- глюкозидными связями и содержат карбосиметильные группы в шестом или во втором углеродном атомах, в зависимости от СЗ. Тогда как, в макромолекулярной цепи ПГК ангидропиранозные звенья связаны между собой 1,4-α-глюкозидными связями и содержат карбоксильные группы только в шестом углеродном атоме. Следовательно, они имеют различную конформацию в растворе и должны проявлять различное фармакологическое действие.

КМЦ является простым эфиром целлюлозы, ее получают путем карбоксиметилирования активированной целлюлозы в промышленных условиях. Свойства КМЦ зависят от ее молекулярных параметров (ММ, СЗ, ММР и т.д.). КМЦ в кислой форме (Н-КМЦ) не растворима в воде, тогда как в солевой форме (Na-КМЦ) хорошо растворима в воде.

В работе были использованы промышленно производимые марки Na-КМЦ со СП 530 и СЗ=85±3 и со СП 470 и СЗ=70±3. Промышленная КМЦ неоднородна по СЗ и ММР.

С целью получения КМЦ с низкой молекулярной массой и узким ММР и однородным по СЗ, изучена реакция гидролитического расщепления. Гидролитическое расщепление Na-КМЦ проводили в гетерогенных условиях, в среде этанола в присутствии соляной кислоты. Изменение молекулярной массы Na-КМЦ, в результате гидролитического расщепления, оценивали методами вискозиметрии и гель проникающей хроматографией.

Исследована зависимость гидролитического расщепления Na-КМЦ от продолжительности реакции и соотношения реагентов (КМЦ:НСl). Результаты приведены на рис.1.

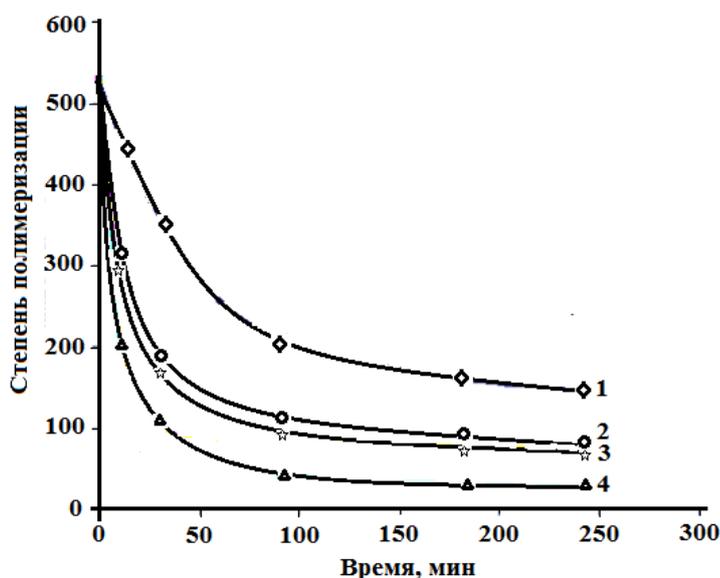


Рис.1. Кинетика гидролитического расщепления Na-КМЦ при 80±2°C, соотношение Na-КМЦ:НСl:
 1) 1:1,0; 2) 1:2,5; 3) 1:5; 4) 1:10

Как видно из рис.1, гидролиз, первые 20 мин, идет с довольно большой скоростью, что связано с гидролитическим расщеплением аморфных участков Na-КМЦ, далее деструкция идет незначительно. Как и следовало ожидать, с увеличением концентрации кислоты скорость реакции заметно возрастает.

Установлено, что при гидролитическом расщеплении КМЦ, СЗ по карбоксиметильным группам почти не изменяется т.е. гидролизующий агент HCl не оказывает действия на простую эфирную связь.

В результате получены образцы КМЦ, имеющие ММ от $92,0 \pm 1,5$ до $12,0 \pm 0,5$ кДа и ММР от $1,138 \pm 0,15$ до $1,025 \pm 0,23$. Эти результаты показывают, возможность получения низкомолекулярных образцов КМЦ, с узким ММР путем ее гидролитического расщепления.

С целью получения макромолекулярной основы ПГК, проведена реакция демеоксилирования цитрусового пектина, имеющего ММ $160,0 \pm 1,5$ кДа и содержащего метоксильные группы 65 моль %, в присутствии щелочей. Реакцию демеоксилирования можно провести в щелочных или кислых средах. При этом молекулы пектиновых веществ могут претерпевать одновременно два существенных изменения:

а) деэтерификация метоксильных групп;

б) расщепление макромолекулы, вследствие разрыва 1,4- α -гликозидной связи между звеньями D-галактоуроновой кислоты.

Расщепление макромолекулы и демеоксилирование ПГК - две независимые друг от друга реакции. Понижение значения рН способствует демеоксилированию эфирных групп, повышение температуры - расщеплению гликозидных связей. При кислотном гидролизе пектина получаемая ПГК не растворима в воде, что обусловлено включением в межцепочечную водородную связь.

В связи с этим, демеоксилирование пектина проводили в щелочной среде. При этом одновременно с демеоксилированием сложноэфирных связей в остатках происходит гидролиз гликозидных связей между остатками D-галактоуроновой кислоты. Исследована кинетика гидролитического расщепления и демеоксилирования пектина при щелочном гидролизе (рис.2).

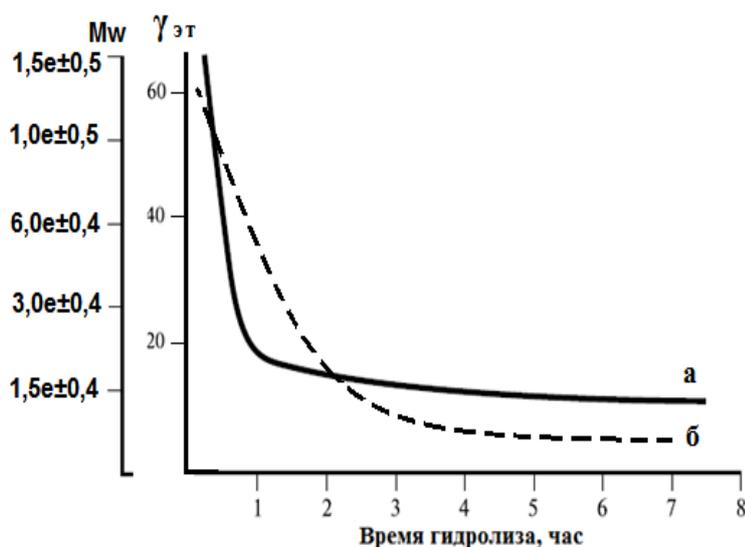


Рис. 2. Кинетика гидролитического расщепления (а) и демеоксилирования (б) пектина при щелочном гидролизе (пектин:NaOH = 1:1)

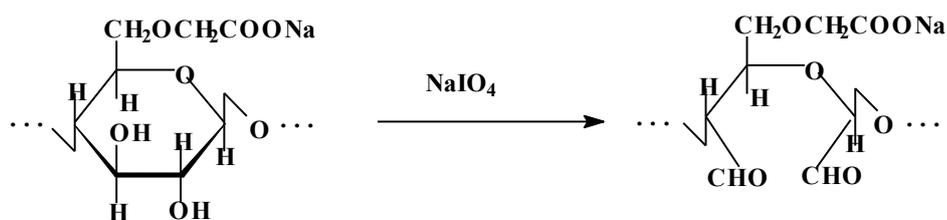
Как видно из рис.2, при щелочном гидролизе, в первый час реакции, скорость расщепления (а) макромолекулы пектина высока и далее до 8 часов

мало изменяется. Также наблюдается быстрое понижение степени этерификации (б) пектина - с 58 до 25-27% за первые 20 мин гидролиза. Далее деметоксирование идет более медленно.

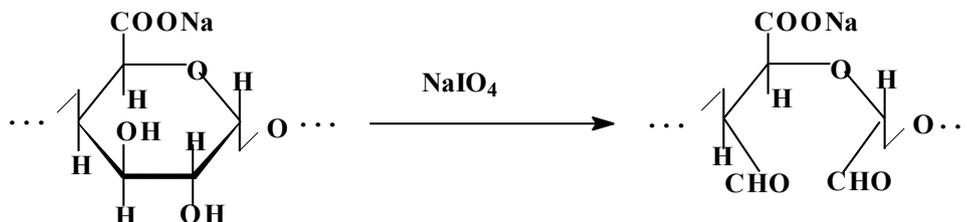
В результате деметоксирования получены образцы ПГК, имеющие ММ от $72,0 \pm 1,0$ до $15,0 \pm 0,5$ кДа и ММР от $1,173 \pm 0,13$ до $1,060 \pm 0,20$. Гидролитически расщепленные образцы Na-КМЦ и Na-ПГК, в отличие от исходных полимеров, хорошо растворимы в воде и образуют истинные растворы.

Одной из основных задач диссертационной работы является получение реакционноактивных диальдегид производных Na-КМЦ и Na-ПГК. Для введения альдегидных групп в молекулу полисахарида широко используется реакция периодатного окисления (реакция Малапрада). При периодатном окислении идет избирательное окисление, разрывается связь между атомами углерода C₂-C₃ в ангидропиранозном звене и образуются диальдегидные группы. Реакцию периодатного окисления Na-КМЦ в Na-ПГК можно представить следующей схемой:

А. Окисление Na-КМЦ:



Б. Окисление Na-ПГК:



Реакция окислений Na-КМЦ и Na-ПГК проведена в гомогенной среде водным раствором NaIO_4 , в ацетатном буфере при $\text{pH}=4,5$, при температуре 25°C .

Изучена зависимость степени окисления Na-КМЦ и Na-ПГК от продолжительности реакции (рис.3. а и б).

Как видно из рис.3 (а), с увеличением времени реакции до 3-х часов увеличивается степень окисления Na-КМЦ, далее начинает постепенно уменьшаться (содержание альдегидных групп). Такой ход реакции объясняется тем, что наряду с основной реакцией протекает побочная реакция - окисление образующихся альдегидных групп до карбоксильных групп.

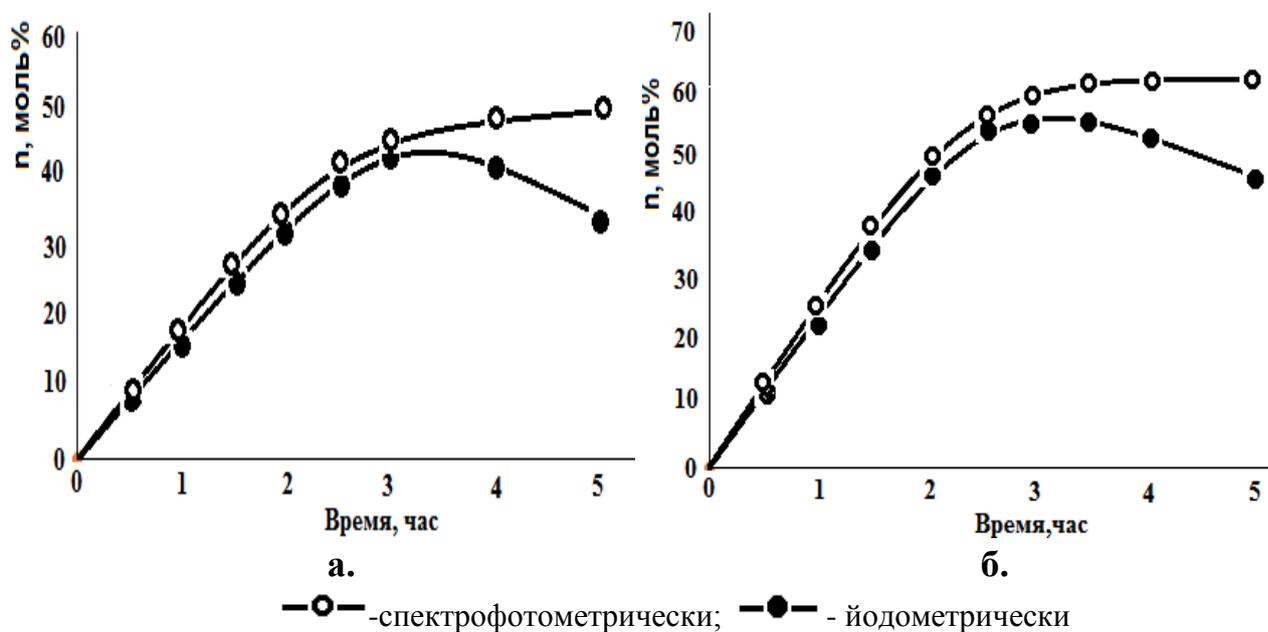


Рис. 3. Зависимость степени окисления Na-КМЦ (а) и Na-ПГК (б) от продолжительности реакции периодатного окисления

При окислении Na-ПГК подобно Na-КМЦ, содержание альдегидных групп увеличивается с увеличением времени реакции до 3 часов, далее уменьшается (рис.3, б). Следует отметить, что содержание альдегидных групп в Na-ПГК (ДАПГК) больше, чем в Na-КМЦ (ДАКМЦ). Последнее связано с большей реакционной активностью Na-ПГК в реакции окисления, обусловленное гибкостью макромолекулы Na-ПГК и тем, что в Na-КМЦ вторичные гидроксильные группы в некоторых ангидропиранозных звеньях замещены карбоксиметильными группами и данное звено не подвергается окислению. Установлено, что изменение молекулярной массы Na-КМЦ и Na-ПГК не влияет на степень окисления образцов, т.е. на содержание диальдегидных групп.

Периодатное окисление Na-КМЦ и Na-ПГК сопровождается гидролитическим расщеплением основной цепи, которое в основном протекает по окисленным звеньям. Скорость гидролиза существенно ниже скорости периодатного окисления.

Как видно из таблицы 1, при периодатном окислении Na-КМЦ и Na-ПГК, их молекулярные параметры заметно изменяются, причем ее снижение пропорционально со степенью окисления. Прямо пропорциональная зависимость изменения ММ со степенью окисления не наблюдается.

При периодатном окислении КМЦ незамещенные гликозидные звенья окисляются быстрее, чем карбоксиметилированные. Это связано с отсутствием инактивирующего влияния карбоксильных групп. В низкозамещенной КМЦ окисление протекает быстрее и не наблюдается значительного снижения молекулярной массы.

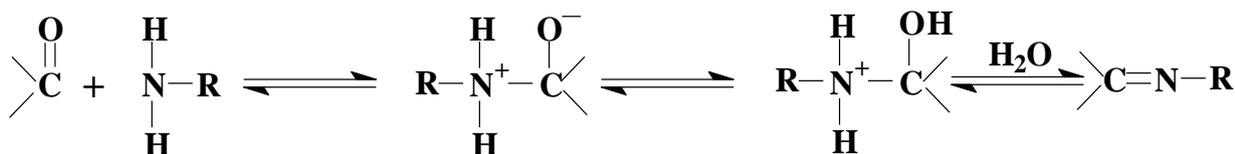
Таблица 1

Зависимость молекулярных параметров ДАКМЦ и ДАПГК от степени окисления

Степень окисления ($\gamma_{\text{ок}}$), моль %	M η , кДа	Молекулярная масса, кДа			Mw/Mn
		Числовая (Mn)	Весовая (Mw)	Пиковая (Mz)	
ДАКМЦ					
0	75,1	7,325e±0,4	7,384e±0,4	1,417e±0,5	1,044±0,09
10,2	58,5	6,297e±0,4	6,329e±0,4	7,359e±0,4	1,025±0,10
24,7	58,5	4,297e±0,4	5,329e±0,4	7,359e±0,4	1,025±0,10
36,6	46,6	4,641e±0,4	4,651e±0,4	5,527e±0,4	1,086±0,07
45,3	34,3	3,296e±0,4	3,451e±0,4	4,407e±0,4	1,056±0,07
ДАПГК					
0	38,8	3,010e±0,4	3,855e±0,4	5,985e±0,4	1,505±0,13
15,5	32,5	3,446e±0,4	3,233e±0,4	3,897e±0,4	1,060±0,20
26,9	24,4	2,208e±0,4	2,428e±0,4	5,066e±0,4	2,186±0,44
38,7	19,7	2,012e±0,4	2,037e±0,4	4,809e±0,4	2,006±0,78
50,1	16,6	1,870e±0,4	1,712e±0,4	4,062e±0,4	1,161±0,25

В результате исследований получены реакционно активные производные КМЦ и ПГК - ДАКМЦ, содержащие 10 - 45 моль % альдегидных групп и имеющие ММ 75±1,0, 58±0,5, 34±0,5, 26±0,5 и 11,05 кДа, и ДАПГК, содержащие 15 - 50 моль% альдегидных групп и имеющие ММ 38±0,5, 24±0,5, 19±0,5, 16±0,5, 12±0,5 кДа. Полученные ДАКМЦ и ДАПГК хорошо растворимы в воде и проявляют характерные реакции на альдегидную группу. Структура синтезированных диальдегид производных полисахаридов изучена методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, и установлено, что она находится в различных таутомерных формах - конформациях.

Изучена реакция нуклеофильного замещения ДАКМЦ и ДАПГК с ГИНК. Реакция нуклеофильного замещения идет по альдегидным группам ДАКМЦ и ДАПГК с первичной аминогруппой ГИНК, с образованием Шиффова основания. Схему этой реакции можно представить следующим образом:



Реакцию проводили в водном растворе, при различном соотношении ДАКМЦ (ДАПГК):ГИНК, pH среды и времени реакции. Структура полученных производных охарактеризована ИК- и УФ-спектроскопическими методами, элементным анализом.

В ИК-спектре продуктов реакции имеются характерные полосы поглощения при 1720-1740 см⁻¹, относящиеся к колебаниям С=О групп в

-COO-, также имеются полосы поглощения при 1570, 1620 см⁻¹, относящиеся к совмещенным валентным колебаниям С=С и С=N- групп пиридинового цикла и образовавшейся азометиновой связи. Кроме того, имеются характерная полоса поглощения при частоте 1510 см⁻¹ и ряд узких полос поглощения с частотами ниже 1300 см⁻¹, связанных с колебаниями пиридинового кольца ГИНК.

В таблице 2 приведена зависимость нуклеофильного замещения ДАКМЦ и ДАПГК от соотношения реагентов.

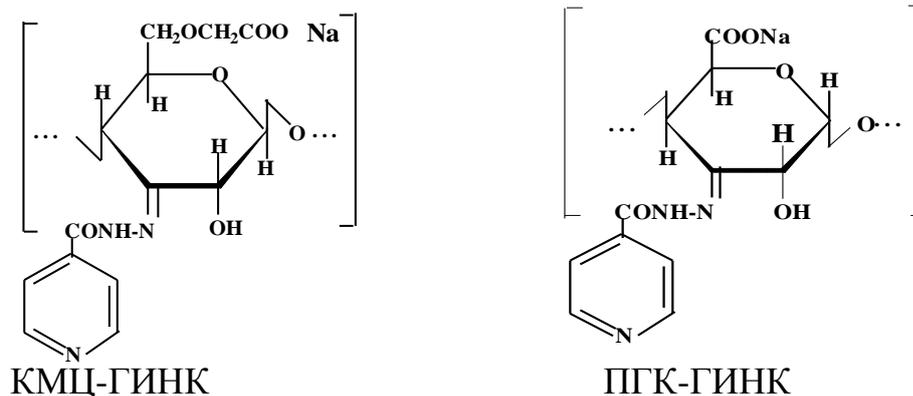
Таблица 2

Зависимость нуклеофильного замещения ДАКМЦ и ДАПГК с ГИНК от соотношения реагентов

Соотношение ДАКМЦ (ДАПГК):ГИНК, в молях	ДАКМЦ ($\gamma_{ок}=21,0$ моль %)		ДАПГК ($\gamma_{ок}=26,5$ моль %)	
	N, %	Связанный ГИНК, моль %	N, %	Связанный ГИНК, моль %
1:0,25	0,53	7,4	0,71	9,8
1:0,5	1,16	15,2	1,31	17,8
1:1,0	1,29	18,1	1,52	21,2
1:1,5	1,41	19,5	1,86	26,2
1:2,5	1,54	20,8	1,98	26,7
1:5,0	1,55	21,0	2,13	26,3

Условия реакции: $\tau=30$ мин., $t=20^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=5$

Как видно из таблицы 2, увеличение количества ГИНК в реакционной среде до 2,5 моль приводит к повышению содержания связанного ГИНК в обоих случаях. Дальнейшее увеличение количества ГИНК не приводит к увеличению его содержания в продукте, что указывает на исчерпание альдегидных групп в диальдегид производных. Следует отметить, что предельное значение связанного ГИНК почти соответствует содержанию раскрытых пиранозных звеньев, т.е. 50 % от общего числа альдегидных групп. По литературным данным (Сарымсаков А.А., Рахманбердыев Г.), это связано с тем, что в реакции конденсации участвует только одна альдегидная группа в ДАКМЦ. Вторая альдегидная группа вступает в реакцию восстановления пиранозного цикла.

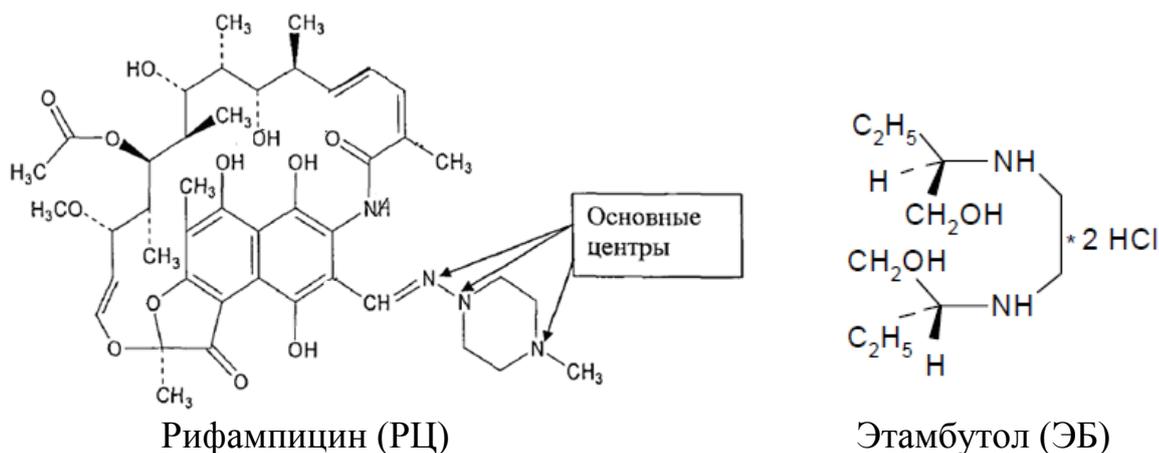


Подобраны оптимальные условия реакции нуклеофильного замещения ДАКМЦ и ДАПГК с ГИНК. В результате получены макромолекулярные системы на основе КМЦ, содержащая до 21 моль % ГИНК и имеющая ММ $11 \pm 0,5$ кДа, и на основе ПГК, содержащая до 30 моль % ГИНК и имеющая ММ $13 \pm 0,5$ кДа. Полученные макромолекулярные системы хорошо растворяются в воде и образуют истинные растворы.

Одной из основных задач диссертационной работы является создание комбинированных препаратов. В связи с этим изучена реакция химического связывания через карбоксильную группу макромолекул КМЦ-ГИНК, ПГК-ГИНК известных противотуберкулезных препаратов этамбутола (ЭБ) и рифампицина (РЦ).

ЭБ - d-N,N'-бис[1-(гидроксиметил) пропил] этилендиамин, является органическим основанием. Используется в виде соли дигидрохлорида.

РЦ - 3-[[4-Метил-1-пиперазинил) имино]метил]рифампицин, содержит различные функциональные группы, в том числе пиперазинильный радикал, который придает ему сильно основные свойства.



Изучена реакция ионного связывания ЭБ и РЦ с КМЦ, КМЦ-ГИНК, ПГК и ПГК-ГИНК. Полученные продукты очищены путем диализа через пористые мембраны. Методами вискозиметрии, потенциометрического титрования, ИК- и УФ-спектроскопии установлено связывание ЭБ и РЦ с карбоксильными группами КМЦ и ПГК.

В ИК-спектрах продуктов реакции наблюдаются полосы поглощения, характерные валентным колебаниям карбонильной связи карбоксилатных групп при 1736 см^{-1} , наряду с этим появляются полосы поглощения при 1363 см^{-1} , характеризующие деформационные колебания -NH групп, а также при 1420 см^{-1} , соответствующий валентным колебаниям C-N группы.

В таблице 3 приведены результаты исследования влияния соотношения реагирующих компонентов на содержание ЭБ в макромолекуле. Как видно из таблицы, содержание в макромолекуле ГИНК не оказывает заметного влияния на реакцию ионного замещения в КМЦ и ПГК. Однако, реакция с ЭБ не протекает до конца и предельное содержание его в МС составляет в КМЦ

30±0,5 моль%, ПГК 39±0,5 моль%, КМЦ-ГИНК 30±0,5 моль%, ПГК-ГИНК 33±0,5 моль%.

Таблица 3

Влияние соотношения реагирующих веществ на содержание связанного ЭБ в МС

Мольное соотношение (карбоксильная группа:ЭБ)	КМЦ (СЗ -85 моль%)	ПГК (СЗ -96 моль%)	КМЦ-ГИНК	ПГК -ГИНК
	ЭБ, моль %	ЭБ, моль %	ЭБ, моль %	ЭБ, моль %
1:0,10	6,3	8,1	5,3	6,97
1:0,25	20,9	25,5	20,1	22,2
1:0,50	24,8	30,2	24,3	28,5
1:0,75	30,3	38,9	29,3	32,8
1:1,0	30,6	39,4	29,0	33,1
1:1,5	30,5	39,5	29,1	33,1

РЦ обладает низкой стабильностью в растворе и подвергается окислению. В связи с этим, были подобраны условия, обеспечивающие сведение реакции окисления к минимуму в присутствии антиоксидантов - аскорбиновой кислоты (АСК). В таблице 4 приведено изменение содержания РЦ при различной рН среды и в присутствии АСК.

Таблица 4

Изменение содержания РЦ в растворе при различных рН, в присутствии АСК

рН среды	Мольное соотношение РЦ:АСК в моль	Исходная концентрация РЦ мкг/мл	% РЦ по сравнению исходному, после 1 часа
2.0	0	384±65,76	57,4±17,1
2.0	1:0,5	701±19,73	31,5±2,8
5.5	0	480±31,82	53,1±6,6
5.5	1:0,5	852±72,50	16,7±8,5
8.0	0	515±84,66	44,9±16,4
8.0	1:0,5	826±74,70	15,4±9,0

Учитывая результаты изучения стабильности РЦ, реакцию с КМЦ и ПГК проводили при рН 5-6, в течение 1 часа, в присутствии АСК по отношению к РЦ. Результаты реакции связывания РЦ с КМЦ, КМЦ-ГИНК, ПГК и ПГК-ГИНК приведены в таблице 5. Как видно, с увеличением РЦ в реакционной среде, увеличивается содержание связанного РЦ и достигает 10 моль % в случае КМЦ и ПГК. Тогда как, в случае КМЦ-ГИНК и ПГК-ГИНК содержание связанного РЦ не превышает 3 моль %. По всей вероятности, низкое замещение в случае КМЦ-ГИНК и ПГК-ГИНК обусловлено

стерическими затруднениями, за счет конформационных особенностей реагирующих компонентов.

Таблица 5

Влияние соотношения реагирующих веществ на содержание связанного РЦ

Мольное соотношение полимер:РЦ	КМЦ	ПГК	КМЦ-ГИНК	ПГК-ГИНК
	РЦ, моль %	РЦ, моль %	РЦ, моль %	РЦ, моль %
1:0,10	0,50	0,56	0,38	0,57
1:0,25	1,04	1,12	0,55	0,6
1:0,50	4,7	5,4	0,73	1,42
1:0,75	8,3	9,2	1,78	2,67
1:1,0	10,1	10,4	2,05	2,98

В связи с вышеизложенными результатами, для создания комбинированных противотуберкулезных препаратов, содержащих три противотуберкулезных препарата, выбрана стратегия, позволяющая сочетать их в двух макромолекулах КМЦ или ПГК. В ходе проведенных исследований получены макромолекулярные лекарственные системы, имеющие следующие молекулярные параметры: «Биофтизоэтам-КМЦ» - на основе модифицированной КМЦ, содержащая 14±3% ГИНК и 26±4% ЭБ, имеющая молекулярную массу 11±0,5 кДа; «Биофтизоэтам-ПГК» - на основе ПГК, содержащая 16±3% ГИНК и 31±4% ЭБ, имеющая молекулярную массу 12±0,5 кДа; «Биомайрин» - на основе ПГК, содержащая 15±5% ГИНК, 15±5% ЭБ и 17±5% РЦ. Разработана технология получения их субстанций, подготовлены проекты лабораторных регламентов.

В четвертой главе «**Фармакологические исследования макромолекулярных систем**» приведены результаты исследования фармако-токсикологических свойств «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» и «Биомайрин».

Доклинические исследования токсикологии показали, что препараты «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» и «Биомайрин» относятся к не токсичным препаратам и в 5-10 раз менее токсичны по отношению к ГИНК, ЭБ и РЦ. Кроме того, «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» и «Биомайрин» не обладают кумуляцией в организме, аллергенностью, мутагенностью, не оказывают токсического действия на репродуктивную функцию животных.

Исследования чувствительности микобактерии туберкулеза к «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» и «Биомайрин», в условиях *in vitro*, проводили на базе Национальной Референс лаборатории по туберкулезу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии⁶ на вирулентных

⁶ Автор выражает свою признательность директору ПНПМЦФиП МЗ РУз Парвиевой Н.Н. и сотрудникам Национальной Референс лаборатории за оказанную помощь.

штаммах микобактерий туберкулеза H37Rv, методом абсолютных концентраций с содержанием препаратов в среде Левенштейна-Йенсена.

Исследования показали, что штамм H37Rv проявляет чувствительность к препаратам «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» и «Биомайрин», а также к контрольным препаратам изониазиду, ЭБ и РЦ. Установлено, что с увеличением содержания препаратов, в макромолекуле («Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» и «Биомайрин») чувствительность возрастает, а также сочетание двух противотуберкулезных препаратов в макромолекулярных системах усиливает их ингибирующее действие на микобактерии.

С целью изучения действия Биомайрина и других противотуберкулезных препаратов - изониазида, ЭБ и РЦ на устойчивые штаммы микобактерии проводили исследования на устойчивых штаммах микобактерии туберкулеза.

Таблица 6

Чувствительность устойчивых форм микобактерий туберкулеза к препаратам Биомайрин, изониазид, ЭБ и РЦ, в условиях *in vitro*

Препарат	Конечная концентрация препаратов	11748 (пациент)		11891 (пациент)	
		K ₁ -10 ³	K ₂ -10 ⁴	K ₁ -10 ³	K ₂ -10 ⁴
Биомайрин	40,0 мкг	10 КОЕ	отр	3 КОЕ	отр
РЦ	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+
ЭБ	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+
ГИНК	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+

Как видно (таблица 6), устойчивые штаммы, выделенные из больных, проявили устойчивость к препаратам изониазид, ЭБ и РЦ в дозе 40 мкг, тогда как в этой дозе проявляется чувствительность к «Биомайрин».

Противотуберкулёзная активность полимерных комплексов «Билфтизоэтам-ПГК», «Биофтизоэтам-КМЦ» и «Биомайрин» в условиях *in vivo* исследована на обычных морских свинках и кроликах породы «Шиншилла» с вирулентными штаммами микобактерии туберкулеза «Humanis» (человеческий штамм) и «Bovis» (бычий штамм)⁷.

Активность препаратов оценивали по индексу поражения внутренних органов, которую определяли по методу Р. Войтека (по поражению селезенки):

$$ИС = МС \cdot 100\% / МТ$$

где: ИС – индекс селезенки, МС - масса селезенки, МТ – масса тела.

⁷ Автор выражает свою признательность заведующему лабораторией туберкулеза Узбекского НИИ ветеринарии к.в.н., с.н.с. Г.Х. Мамадуллаеву за оказанную помощь.

Исследованные препараты «Биомайрин», «Биофтизоэтам-КМЦ» и «Биофтизоэтам-ПГК» проявляют выраженную противотуберкулезную активность (рис. 5). Активность более выражена в препарате «Биомайрин», где индекс поражения составил 0,2% в штамме «Bovis» и 1,03% в штамме «Humanis», в препарате «Биофтизоэтам-ПГК» индекс поражения составил 1,6% в штамме «Bovis» и 1,9% в штамме «Humanis», в препарате «Биофтизоэтам-КМЦ» индекс поражения составил 1,86 % в штамме «Bovis» и 2,03% в штамме «Humanis».

Также проведены исследования по сравнительному изучению противотуберкулезной активности «Биомайрин» с «Майрин». «Майрин» - комбинированный противотуберкулезный препарат, основными действующими веществами которого являются ГИНК (75 мг), РЦ (150 мг) и ЭБ (300 мг). Исследования проводили на кроликах породы «Шиншилла» массой 2,5-3,0 кг. Препараты вводили в дозе 10 мг/кг. Результаты приведены на рис.б.

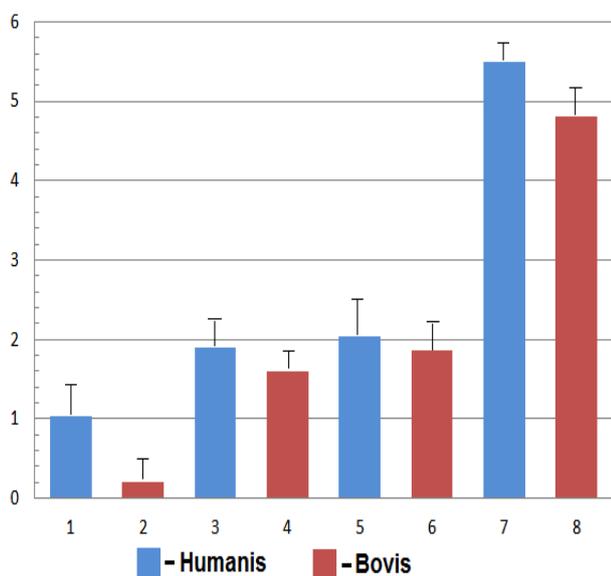


Рис. 5. Индекс поражения животных при введении:
1,2-Биомайрин; 3,4-Биофтизоэтам-ПГК; 5,6-Биофтизоэтам-КМЦ; 7,8-Контроль

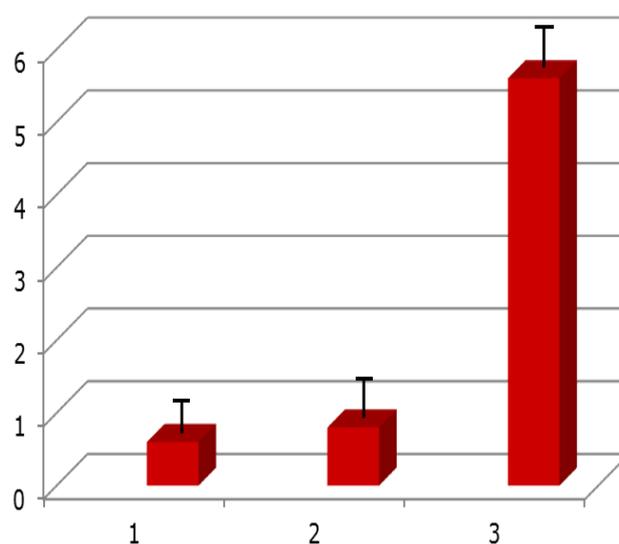


Рис. 6. Индексы поражения животных при введении:
1. Майрин; 2. Биомайрин; 3. Контроль

Как видно из рис. 6, оба препарата проявляют выраженную противотуберкулезную активность. «Биомайрин», при двукратной меньшей дозе при расчете на действующие вещества (общее содержание ГИНК, ЭБ и РЦ в «Биомайрин» $47 \pm 5\%$), по сравнению с «Майрин» проявляет сравнимую активность против штамма МБТ «Humanis». Индекс поражения составил: для «Биомайрин» 0,8 % и для «Майрин» 0,6 %.

Исследованы фармакокинетические свойства «Биомайрина» и «Майрина». Препараты вводили перорально в следующих дозах: «Биомайрин» - 15 мг/кг (содержание действующих веществ 45% от общей

массы «Биомайрина»), «Майрин» - 7,5 мг/кг⁸, содержание основных веществ 100%.

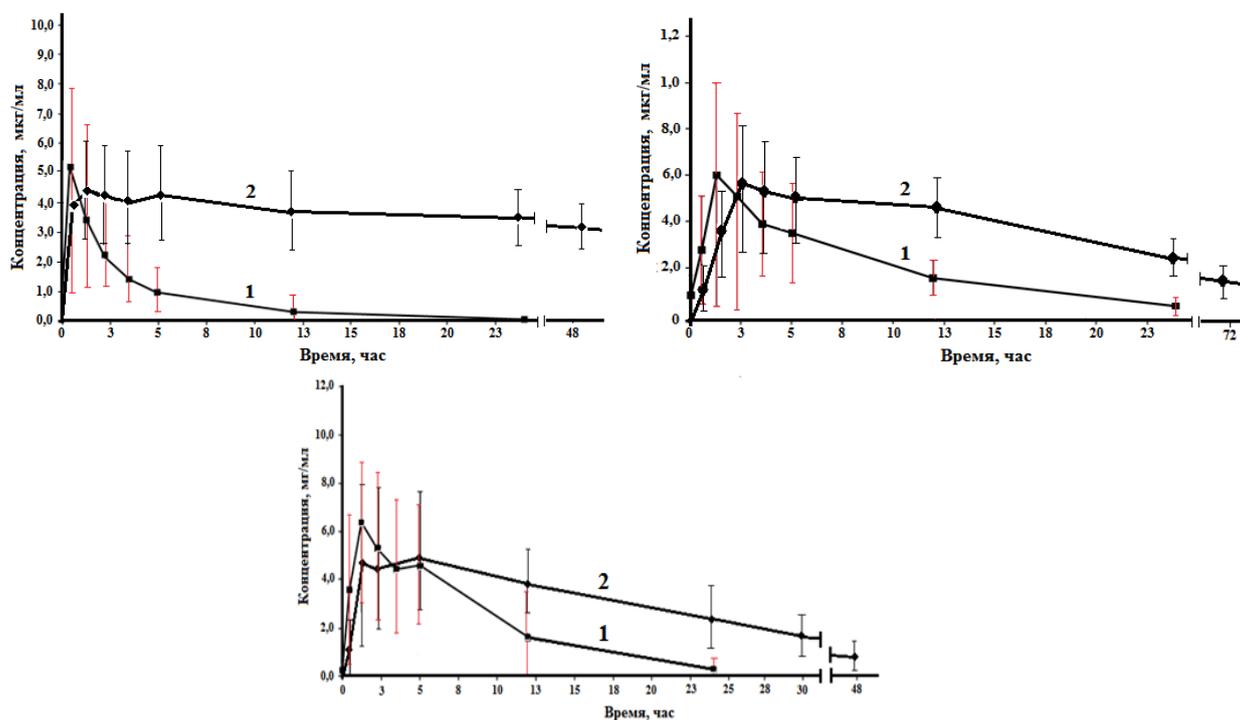


Рис. 7. Динамика концентрации препаратов в сыворотке крови после перорального введения Майрин (1) и Биомайрин (2): ГИНК (а); ЭБ (б); РЦ (в)

После введения «Майрина» (рис.7 а) ГИНК быстро всасывается, достигая максимальной концентрации ($5,18 \pm 0,54$ мкг/мл) в крови через 1 час, а в легких через 3 часа, и сохраняется в бактериостатических пределах ($0,03$ мкг/мл) в течение 12 часов, а при введении «Биомайрина» ГИНК проявляется в крови крыс уже через час в концентрации $4,68 \pm 0,57$ мкг/мл, и далее концентрация ГИНК сохраняется в интервале $3,0-6,0$ мкг/мл в течение 48 часов. Затем идет плавное снижение концентрации препарата в крови до 72 часов. Такое изменение концентрации ГИНК наблюдается также в органах легких, печени и почках.

После введения «Майрина» (рис.7. б), ЭБ быстро всасывается и через 2 часа достигается максимальная концентрация в сыворотке до 6 мкг/мл, минимальная подавляющая концентрация ЭБ ($1-2$ мкг/мл) сохраняется в крови в течение 12 часов. В организме 20-30% ЭБ связывается с белками плазмы. Следует отметить, что особенностью фармакодинамики ЭБ является то, что он избирательно накапливается в эритроцитах (в 2 раза выше, чем концентрация в плазме крови). При введении «Биомайрина» максимальная концентрация ЭБ ($5,93$ мкг/мл) в крови наблюдается через 3 часа после введения. Минимальная подавляющая концентрация ЭБ ($1-2$ мкг/мл) сохраняется в течение 36 часов, в дальнейшем снижается к 72 часам.

⁸ Автор выражает свою признательность за оказанную помощь при проведении фармакокинетических исследований сотрудникам Испытательного центра фармакокинетических и фармакодинамических испытаний фармакологических средств ИБОХ АН РУз.

РЦ при введении «Майрина» быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальной концентрации (6,3 мкг/мл) в плазме крови через 2-2,5 часа после приема. Обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральном экссудате, мокроте, содержимом каверн, костной ткани; наибольшая концентрация создается в печени и почках. На терапевтическом уровне поддерживается в течение 8-12 часов (рис.7. в). Максимальная концентрация РЦ (5,04мг) в крови при введении «Биомайрина» наблюдается через 5 часов, терапевтическая концентрация сохраняется более 30 часов.

Таким образом, фармакокинетические исследования показали, что при введении «Биомайрина» терапевтическая концентрация действующих веществ (ГИНК, РЦ и ЭБ) сохраняется дольше, чем при введении «Майрина», тем самым проявляет пролонгирующий эффект.

В пятой главе диссертации «Стандартизация противотуберкулезных препаратов Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК и Биомайрин» приводятся результаты исследования по стандартизации субстанции противотуберкулезных препаратов Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК и Биомайрин, а также лекарственной формы Биомайрин. При стандартизации были учтены специфические свойства действующих веществ ГИНК, ЭБ и РЦ. Установлено, что в молекуле ГИНК имеются системы π-сопряжения, включающие ароматическое (пиридиновое) кольцо, которое дает поглощение при длине волны 262 нм. В УФ-спектре РЦ наблюдаются поглощения при длинах волн 233, 269, 336 и 473 нм (рис.7). Для определения концентрации ЭБ используется спектрофотометрический метод, основанный на взаимодействии ЭБ с роданидом ртути, в кислой среде, с образованием окрашенного в красно-оранжевый цвет продукта реакции, который дает поглощение при длине волны 457 нм (рис. 8).

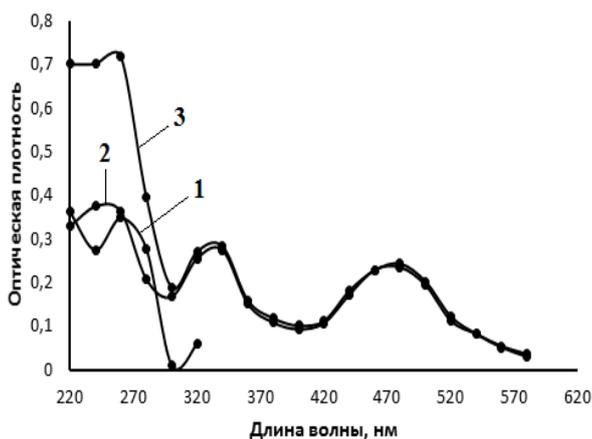


Рис. 7. Спектры поглощения ГИНК (1), РЦ (2) и Биомайрин (3)

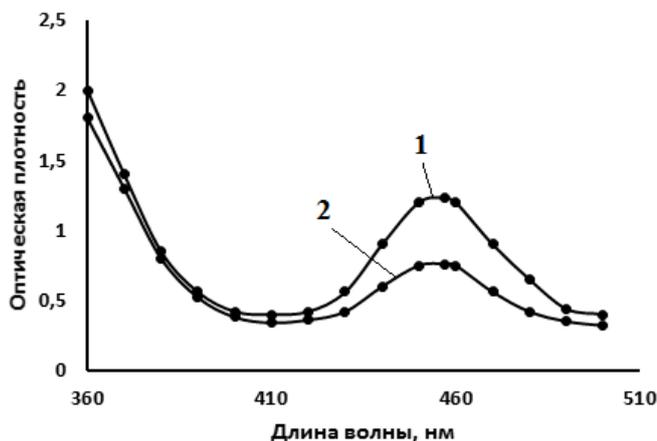


Рис. 8. Спектры поглощения ЭБ (1) и Биомайрин (2)

Исходя из вышеизложенного, количественное определение содержания действующих веществ в макромолекулярных препаратах (Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК и Биомайрин) проводили спектрофотометрическим методом. Расчет количества РЦ, ГИНК и ЭБ

осуществляли по градуированному графику, выражающему зависимость оптической плотности раствора от концентрации препарата (ГИНК, ЭБ, РЦ).

В результате при стандартизации субстанции Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрина, для количественного определения действующих веществ, был предложен спектрофотометрический метод. Ниже приведены результаты валидационной оценки количественного определения ГИНК, РЦ и ЭБ в субстанциях Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрина (таблица 7).

Таблица 7

Результаты валидационной оценки спектрофотометрической методики определения ГИНК, РЦ и ЭБ

Показатель	Норматив	Результаты		
		ГИНК	РЦ	ЭБ
Линейность		0,0025- 0,0175мг/мл	0,00375- 0,02625мг/мл	0,055- 0,637 мг/мл
Коэффициент корреляции, r	≤ 1	0,990	0,996	0,995
Точность	(98 –102%)	99,8%	100,1%	99,2
Правильность (критерий Стьюдента)	$\leq 2,31$	$t_{\text{расч.}}=1,064$	$t_{\text{расч.}}=1,36$	$t_{\text{расч.}}=1,53$
Прецизионность	$\leq 3\%$	2,64%	2,38%	2,55%
Воспроизводимость метода	$\leq 5\%$	$S_1=1,87$ $S_2=2,03$	$S_1=3,43$ $S_2=4,14$	$S_1=2,65$ $S_2=2,78$

Как видно, спектрофотометрический метод определения ГИНК, ЭБ, РЦ в субстанциях Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрина воспроизводим и точный. Во всех случаях рассчитанный коэффициент Стьюдента меньше табличного значения, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки в методике анализа.

На основании полученных качественных показателей, нами была разработана спецификация на субстанции Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрин. Субстанции были стандартизированы в соответствии с ГФ по следующим показателям: растворимость, подлинность, потеря в массе при высушивании, хлориды, сульфаты, рН, общая зола, сульфатная зола, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное содержание, упаковка, маркировка, транспортирование, хранение, срок годности.

Разработан лабораторный регламент и технологическая схема получения субстанции Биофтизоэтам-КМЦ, Биофтизоэтам-ПГК ва Биомайрин.

В качестве лекарственной формы для Биомайрин была выбрана пероральная форма в виде капсулы. Доза была отработана на основании

изучения фармакологических свойств субстанции Биомайрин и содержание ее в капсуле составило 600 мг.

Для количественного определения Биомайрина были выбраны методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и спектрофотометрический метод. Эти методы основаны на определении действующих веществ в «капсула Биомайрин 600 мг»: ГИНК и РЦ - методом ВЭЖХ, а ЭБ - спектрофотометрическим методом.

Разработаны проекты ВФС на субстанцию и лекарственную форму «капсулы Биомайрин 600 мг». Подготовлен и представлен в Государственное унитарное предприятие «Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» комплект нормативных документов для получения разрешения на клинические испытания «Биомайрин».

ВЫВОДЫ

1. На основе полисахаридов - КМЦ (СП=530 и 470 со СЗ=85±3 и 70±3 с M_w/M_n 1,138±0,15) и ПГК – цитрусового пектина (ММ 160±1,5 кДа и M_w/M_n 1,173±0,13), путем гидролитического расщепления макромолекулярной цепи и регулирования их молекулярных параметров, получены биосовместимые и биоразлагаемые макромолекулярные системы – низкомолекулярная КМЦ (ММ 12,0±0,5, M_w/M_n 1,025±0,23 и СЗ 85±3) и ПГК (ММ 15,0±0,5, M_w/M_n 1,060±0,20), пригодные для создания лекарственных препаратов с меньшей токсичностью и пролонгированным действием.

2. Изучены особенности периодатного окисления КМЦ и ПГК, установлены закономерности синтеза реакционно-активных диальдегид производных низкомолекулярной КМЦ и ПГК, определены их молекулярные параметры. Получены диальдегид производные КМЦ, содержащие от 10 до 45 моль % альдегидных групп и имеющие ММ 75±1,0, 58±0,5, 34±0,5, 26±0,5 и 11,05 кДа, и диальдегид производные ПГК, содержащие от 15 до 50 моль % альдегидных групп и имеющие ММ 38±0,5, 24±0,5, 19±0,5, 16±0,5, 12±0,5 кДа.

3. Изучена реакция нуклеофильного замещения диальдегид КМЦ и диальдегид ПГК с ГИНК в водном растворе. Установлено, что изменение ММ не оказывает существенного влияния на реакцию с ГИНК. Как было установлено ранее, реакция ГИНК с диальдегид КМЦ и диальдегид ПГК протекает с одной альдегидной группой и наблюдается максимальное 50 моль% превращение альдегидных групп, вторая альдегидная группа вступает в реакцию восстановления пиранозного цикла. Получены макромолекулярные системы, содержащие ГИНК, посредством азометиновой связи от 5 - 21 моль % на основе низкомолекулярной КМЦ, имеющей ММ 11±0,5 кДа, и от 10-25 моль % на основе ПГК, имеющей ММ 13±0,5 кДа.

4. Изучена реакция ионного связывания низкомолекулярной КМЦ и ПГК с ЭБ и РЦ. Получены макромолекулярные системы КМЦ, содержащие от 10 до 25 моль % ЭБ и от 5,0 до 11,0 моль % РЦ; и ПГК, содержащие от 15 до 30

моль % ЭБ и 5,0-12,0 моль % РЦ. Протекание реакции ионного связывания установлено потенциометрическим титрованием и спектрофотометрическими методами.

5. Реакцией диальдегид КМЦ и диальдегид ПГК с ГИНК получены макромолекулярные системы: на основе КМЦ, содержащая $25\pm 5\%$ ЭБ и $16\pm 5\%$ ГИНК - «Биофтизоэтам-КМЦ» и на основе ПГК, содержащая $30\pm 5\%$ ЭБ и $26\pm 5\%$ ГИНК - «Биофтизоэтам-ПГК». Макромолекулярная система, полученная на основе полигалактуроновой кислоты, содержащая $17\pm 5\%$ РЦ: «Биофтизоэтам-ПГК» равной 1: 2 - «Биомайрин».

6. Результаты доклинических испытаний препаратов «Биофтизоэтам-КМЦ», «Биофтизоэтам-ПГК» и «Биомайрин» показали, что включение в макромолекулярную основу противотуберкулезных препаратов ГИНК, ЭБ, РЦ приводит к уменьшению острой и хронической токсичности, наблюдается 5-10 кратное уменьшение LD_{50} по сравнению с исходными препаратами. Полученные макромолекулярные системы не обладают кумулятивными свойствами, аллергенностью, мутагенностью, не оказывают отрицательного влияния на репродуктивную функцию.

7. Исследованием противотуберкулезной активности препаратов «Биомайрин», «Биофтизоэтам-КМЦ» и «Биофтизоэтам-ПГК» в условиях *in vitro* и *in vivo* установлена их выраженная противотуберкулезная активность на чувствительные и резистентные штаммы микобактерий туберкулеза. При двукратной меньшей дозе «Биомайрин» по эффективности сравним с низкомолекулярным препаратом «Майрин».

8. Фармакокинетическими исследованиями установлено, что макромолекулярные препараты «Биомайрин», «Биофтизоэтам-КМЦ» и «Биофтизоэтам-ПГК» оказывают пролонгированное противотуберкулезное действие на организм. Терапевтическая концентрация ГИНК сохраняется в 4 раза, ЭБ и РЦ - в 3 раза дольше в крови и легких, чем при введении «Майрина» или же отдельных препаратов. Также установлено, что, химически связанная с макромолекулой, ГИНК (в препарате «Биомайрин») в организме на 75 % меньше метаболизируется в терапевтически неактивный ацетилизониазид, что связано с макромолекулярной природой и, предположительно, действием «Биомайрина» на МБТ, в виде комплексных олигомеров.

9. По результатам химических, фармакологических и доклинических испытаний, наиболее оптимальным препаратом для внедрения в медицинскую практику является «Биомайрин», содержащий в макромолекуле известные противотуберкулезные препараты ГИНК, ЭБ и РЦ. Разработана технология получения субстанции «Биомайрина» и его лекарственной формы «Капсулы Биомайрин, 600 мг», перорального применения. Препарат «Капсулы Биомайрин, 600 мг» представлен для регистрации в ГУК «Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз для регистрации и находится на стадии клинических испытаний.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC
CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN AND
THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES
INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

SHOMUROTOV SHAVKAT ABDUGANIEVICH

**MOLECULAR CONSTRUCTION OF ANTITUBERCULAR
PREPARATIONS OF THE PROLONGED ACTION AND RESEARCH OF
THEIR BIOLOGICAL PROPERTIES**

02.00.10 – Bioorganic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF CHEMICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent - 2018

The title of the doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.3.DSc/K17

The doctoral 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) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific consultant

Turaev Abbaskhan Sabirkhanovich
doctor of sciences in chemistry, academician

Official opponents

Mavlyanov Saidmukhtar Maqsudovich
doctor of sciences in chemistry, professor

akhmanberdiev Gappar

Rakhmonberdiev Gaffor Rakhmonberdievich
doctor of sciences in chemistry, professor

Sirov Vladimir Nikolaevich
doctor of science in medicine, professor

Leading organization:

**Uzbek Scientific Research Chemical-
Pharmaceutical Institute**

Defense will take place on _____ 2018 year _ _ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan and the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following 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 (registration number _____) (Address: 100125, Tashkent, 83 M. Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63), e-mail: asrarov54@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «_____» _____ 2018.
(protocol at the register No _____ dated _____ 2018).

Sh.I. Salikhov

Chairman of scientific council on award of
scientific degrees, D.B.Sc., academician

M.I. Asrarov

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

A.A. Akhunov

Chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of research work is the development of the highly effective antitubercular drugs with prolonged action by the molecular construction of polysaccharide derivatives of carboxymethylcellulose and polygalacturonic acid with the drugs of isoniazide, ethambutol and rifampicine.

The objects of the research work are carboxymethylcellulose with degree of polymerization 530 and 470 with the degree of substitution 85 ± 3 and 70 ± 3 respectively, a polygalacturonic acid, a citrus pectin (contents—OCH₃ group 65%), antitubercular drugs isoniazid, ethambutol and rifampicin, also strains: H37Rv, «Humanis» (a human strain) and «Bovis» (a bovis strain).

Scientific novelty of the research work is as follows:

it is developed methods of the obtaining carboxymethylcellulose and polygalacturonic acid with the regulable molecular parameters and physico-chemical properties;

it is obtained reaction-active dialdehyde derivatives of carboxymethylcellulose and polygalacturonic acid in order to their further modification with the anti-tuberculosis drugs isoniazid, ethambutol and rifampicin;

macromolecular medicinal systems on basis of carboxymethylcellulose and polygalacturonic acid, containing antitubercular drugs isoniazid, ethambutol and rifampicin along the macromolecules were obtained;

it is established dependence of antitubercular activity of the macromolecular system on the molecular parameters (nature and Mw of molecular transport, active substance contents and other);

it is established possibility of the creation macromolecular systems, containing several antitubercular preparations along the macromolecular chain, having low toxicity and acting prolonged antitubercular effect in the organism.

Implementation of the research results: based on the results of scientific research on the molecular construction of antitubercular preparations of the prolonged action and research of their biological properties:

a new effective drug containing antitubercular drugs along the macromolecular chain has been introduced into the pharmaceutical industry (reference from the Uzfarmsanoat MD-06/3100-1 dated on November 7, 2017). As a result, it became possible to produce a prolonged, low-toxic preparation "Biomairin" and improve the effectiveness of tuberculosis therapy;

it is obtaining positive conclusion from "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" on the realization of clinic investigations of the antitubercular preparation Biomairin (a reference of the "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" No 29/03-1655 on November 27, 2017). The production of the preparation will give an opportunity for import substitution of the drugs of similar effects in the country.

the results of polysaccharide modification and the establishment of their molecular parameters have been used in more than 10 foreign journals with high

impact factor in order to obtain new modified compounds and to establish their molecular and structural parameters (Journal of Catalysis, 2015, V. 330. ResearchGate, IF 7,27; of Metals and Physical Chemistry of Surfaces, 2013, V 49, No. 7, ResearchGate, IF 0,66, Polymer Journal, 2011, Vol. 33 No 1, ResearchGate, IF 1,38; Russian Journal of General Chemistry 2015. V. 85, ResearchGate, IF 0,553 and others). The results gave to possibility to characterize the macromolecular parameters of the new modified polysaccharides;

methods of molecular construction and the preparations "Bioftizoetam" and "Biomairin" have been used to study the effect of preparations from plant and synthetic origin on the immune parameters of animals in the project A11-T059 "Investigation of polyfunctional properties of plant and synthetic immunomodulators based on local raw materials" (reference of the Agency for Science and Technology FTA-02-11/1195 of November 27, 2017). The results made it possible to identify the effect of certain preparations of plant and synthetic origin on the immune parameters of animals.

The structure and volume of the thesis. The dissertation contains six chapters, conclusions, list of references. Size of the dissertation is 175 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Салахутдинова М.К., Арзанова И.А., Ощепкова Ю.И., Султанова Э.М., Узбеков В.В., Тураев А.С., Шомуратов Ш.А., Вешкурова О.Н., Салихов Ш.И. Синтез и исследование фармакокинетических свойств комплекса рифампицина с Na-карбоксиметилцеллюлозой// Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2010. - № 1. - С.17-22. (02.00.00. №5).

2. Тураев А.С., Шомуратов Ш.А., Султанова Э.М., Арзанова И.А., Ощепкова Ю.И., Узбеков В.В., Салахутдинова М.К., Вешкурова О.Н., Салихов Ш.И. Сравнительная фармакокинетическая оценка скорости элиминации изониазида и этамбутола и их полисахаридных комплексов из организма крыс// Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2011. - №1. - С.25-28. (02.00.00. №5).

3. Тураев А.С., Шомуратов Ш.А., Мамадуллаев Г.Х., Хўжамов Ж.Н. Туберкулёз кўзгатувчиларига қарши янги “Биофтизоэтам” препаратининг антибактериал фаоллигини синовдан ўтказиш// Ўзбекистон ветеринария журнали. -Ташкент, 2011. -№2. 10-12-бет. (16.00.00. №4).

4. Boymirzaev A.S., Shomurotov Sh.A., Turaev A.S. Secondary effects in aqueous size-exclusion chromatography of polysaccharides// Химия растительного сырья. - Россия, 2013. - № 2. - Р. 51–55. (02.00.00. №30).

5. Ахмедов О.Р., Шомуратов Ш.А., Тураев А.С. Особенности синтеза диальдегид производных полисахаридов// Узбекский химический журнал. - Ташкент, 2013, - № 1. - С. 30-33. (02.00.00. №6).

6. Батырбеков А.А., Тураев А.С., Нормухаматов Н.С., Шомуратов Ш.А. Алимова М.Т., Ашурова Ф.К. Иммуномодулирующие свойства новых растительных препаратов// Журнал теоретической и клинической медицины. -Ташкент, 2013. -№2. - С.43-47. (03.00.00. №4).

7. Батырбеков А.А., Тураев А.С., Сайдахмедова З.Т., Нормухаматов Н.С., Шомуратов Ш.А. Алимова М.Т. Влияние новых растительных препаратов на иммуногенез при остром токсическом гепатите в эксперименте//Журнал теоретической и клинической медицины. -Ташкент, 2013. -№5. - С.16-19. (03.00.00. №4).

8. Батырбеков А.А., Тураев А.С., Алимов М.Т., Нормухаматов Н.С., Шомуратов Ш.А. Коррекция вторичного иммунодефицита растительными препаратами при экспериментальной анемии// Журнал теоретической и клинической медицины. -Ташкент, 2014. -1 том, -№3. - С.237-240. (03.00.00. №4).

9. Тураев А.С., Шомуратов Ш.А., Мамадуллаев Г.Х., Тўхлиев А.Т., Хўжамов Ж.Н., Асадов З.Н. Туберкулёз микобактерияларига қарши “Биомайрин” препаратининг антибактериал фаоллиги// Ўзбекистон ветеринария журнали. -Ташкент, 2014. -№4. 8-9-бет. (16.00.00. №4).

10. Тўраев А.С., Шомуротов Ш.А., Мамадуллаев Г.Х., Тўхлиев А.Т., Хўжамов Ж.Н., Асадов З.Н. Туберкулёз микобактерияларига қарши “Биомайрин” препаратининг антибактериал фаоллиги// Ўзбекистон ветеринария журнали. -Ташкент, 2014. -№5. 5-6-бет. (16.00.00. №4).

11. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Муйдинов Н.Т., Тураев А.С. Химическая модификация стрептоцида и норсульфазола полигалактуроновой кислотой// Узбекский химический журнал. - Ташкент, 2015. - № 3. - С. 48-51. (02.00.00. №6).

12. Шомуротов Ш.А., Муйдинов Н.Т., Ахмедов О.Р., Боймирзаев А.С., Тураев А.С. Исследование молекулярно-массовых характеристик карбоксиметилцеллюлозы и полигалактуроновой кислоты при гидролитическом расщеплении// Узбекский химический журнал. -Ташкент, 2015. - № 4. - С.15-18. (02.00.00. №6).

13. Шомуротов Ш.А., Мамадуллаев Г.Х., Тураев А.С. Медико-биологические свойства полисахаридных комплексов изониазида и этамбутола// Журнал биомедицинской химии. - Россия, 2016. - № 1. - С.45-49. (03.00.00. №20).

14. Тўраев А.С., Шомуротов Ш.А., Мамадуллаев Г.Х., Тўхлиев А.Т., Асадов З.Н. M-*bovis* 8-03 штамминг туберкулоstatic “Биомайрин” препаратига нисбатан сезгирлиги ва чидамлилиги// Ўзбекистон ветеринария журнали. -Ташкент, 2016. -№6. 9-11-бет. (16.00.00. №4).

15. Тўраев А.С., Шомуротов Ш.А., Мамадуллаев Г.Х., Тўхлиев А.Т., Асадов З.Н.//Лаборатория ҳайвонларининг экспериментал туберкулезини “Биомайрин” препаратининг даволаш самарадорлиги// Ўзбекистон ветеринария журнали. -Ташкент, 2016. -№7. 13-16-бет. (16.00.00. №4).

16. Мўйдинов Н.Т., Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Полигалактурон кислотасини формальдегид билан кимёвий тикиш реакциясининг ўзига ҳос хусусиятларини ўрганиш// Узбекский химический журнал. -Ташкент, 2016. - № 5. - С.72-77. (02.00.00. №6).

17. Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Количественное определение действующих веществ в противотуберкулезном препарате Биомайрин// Фармацевтический вестник Узбекистана. -Ташкент, 2016. - № 1. - С.44-49. (02.00.00. №5).

18. Шомуротов Ш.А. Изучение реологических свойств водных растворов полимерных комплексов карбоксиметилцеллюлозы// Узбекский химический журнал. -Ташкент, 2017. -№ 2. - С.33-37. (02.00.00. №6).

19. Shomurotov Sh.A., Akhmedov O.R., Mamatmusaeva N.E., Sagdullaev B.T., Turaev A.S. Modified derivatives of polysaccharides having anti tuberculosis activity// Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. 2017. - №1-2 - P. 134-138. (02.00.00. №2).

20. Шомуротов Ш.А., Сайфутдинов З.А. Алламуратова Д.А. Тураев А.С. Сравнительное изучение чувствительности *M.Tuberculosis* к препарату Биомайрин и другим противотуберкулезным препаратам в условиях *in vitro*//

Фармацевтический вестник Узбекистана. -Ташкент, 2017. -№1. - С.24-28. (02.00.00. №5).

21. Тўраев А.С., Шомуротов Ш.А., Мамадуллаев Г.Х. *M.tuberculosis* №4149 штаммининг туберкулоstatic препаратга нисбатан монорезистентлиги ва сезувчанлиги// Ўзбекистон ветеринария журналы. -Ташкент, 2017. -№5. 11-13-бет. (16.00.00. №4).

22. Маматмусаева Н.Э., Шомуратов Ш.А., Сагдуллаев Б.Т. Тураев А.С. Высвобождение действующих веществ из капсульной формы противотуберкулезного препарата «Биомайрин»// Фармацевтический вестник Узбекистана. -Ташкент, 2017. - № 3. - С.30-34 (02.00.00. №5).

II бўлим (II часть; Part II)

1. Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Изучение выделение лекарственных веществ из макромолекулярных лекарственных веществ// Конф. Актуальные проблемы биоорганической химии. ИБОХ. - Ташкент. 2010. - С. 78.

2. Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Противотуберкулезные препараты пролонгированного действия на основе производных полисахаридов// Конф. Актуальные проблемы химии высокомолекулярных соединений. БухГУ. - Бухара. 2010. - С. 34.

3. Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Комбинированный противотуберкулезный препарат Биомайрин// Конф. Актуальные проблемы биоорганической химии. ИБОХ. – Ташкент, 2013. - С. 75-76.

4. Шомуротов Ш.А., Боймирзаев А.С., Тураев А.С.// Исследование молекулярно-массовых характеристик производных карбоксиметил-целлюлозы и полигалактуроновой кислоты. Вестник АРСУ имени К.Жубанова. -Актобе. 2015. -№1. -С 41-44.

5. Заявка на патент. IAP 20150261 Шомуротов Ш.А., Муйдинов Н.Т., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Способ получения полимерного конъюгата. (29.06.2015 г.).

6. Шомуротов Ш.А., Мамадуллаев Г.Х., Тураев А.С. Бактериостатическая активность полимерных комплексов полигалактуроновой кислоты с противотуберкулезными препаратами// Конф. Актуальные проблемы Биоорганической химии. НУУз. – Ташкент, 2016. -С.202-203.

7. Заявка на патент. IAP 20160219 Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Комбинированное противотуберкулезное средство пролонгированного действия. (07.06.2016 г.).

8. Шомуротов Ш.А., Мамадуллаев Г.Х., Тураев А.С. исследование бактериостатической активности полимерных комплексов полигалактуроновой кислоты с противотуберкулезными препаратами// Конф. Распространение и меры борьбы особо опасных болезней животных и птиц. НИИВ МС и ВХ. – Самарканд, 2016. - С.331-333.

9. Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Противотуберкулезные полимерные комплексы на основе модифицированных полисахаридов//

Конф. Биоорганическая химия в решении актуальных задач здравоохранения и сельского хозяйства. ИБОХ. – Ташкент, 2016. - С. 39-40.

10. Маматмусаева Н.Э., Шомуротов Ш.А., Сагдуллаев Б.Т. Оценка технологических свойств субстанции «Биомайрин» и выбор скользящих веществ для капсулирования// Конф. Актуальные вопросы образования и производства в фармации Межд. – Ташкент, 2016. - С. 242-244.

11. Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Лекарственные комплексы на основе модифицированных полисахаридов// Конф. XX Всероссийская конференция молодых учёных-химиков. -Нижний Новгород, 2017. - С. 220-221.

12. Mamatmusaeva N.E., Shomurotov Sh.A., Sagdullaev B.T., Turaev A.S Development of composition of Biomayrin capsules// 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. -Tashkent. 2017. - p.77.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририяида таҳрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди 07.02.2018 й. Бичими 60x84 1/16
Офсет қоғози. Ризограф усулда. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи 4.0. Адади 85 нусхада. Буюртма № 07-02

“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Манзил: Тошкент ш., Қушбеги кўчаси, 6 уй.