

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

СИДАМЕТОВА ЗАЙНАБ ЭНВЕРОВНА

**«ФЛЕГМЕН» ЯНГИ ТИНЧЛАНТИРУВЧИ ЙИҒМАСИНИ
СТАНДАРТЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Сидаметова Зайнаб Энверовна

«Флегмен» янги тинчлантирувчи йифмасини стандартлаш..... 3

Сидаметова Зайнаб Энверовна

Стандартизация нового седативного сбора «Флегмен»..... 19

Sidametova Zaynab Enverovna

Standardization of new sedative tea «Flegmen»..... 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 38

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

СИДАМЕТОВА ЗАЙНАБ ЭНВЕРОВНА

**«ФЛЕГМЕН» ЯНГИ ТИНЧЛАНТИРУВЧИ ЙИҒМАСИНИ
СТАНДАРТЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2017.3.PhD/Far18 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталаида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Олимов Немат Каюмович

фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Урманова Флюра Фаридовна

фармацевтика фанлари доктори, профессор

Бобаев Исомиддин Давронович

кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот:

«Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника

экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази»

ДУК

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DSc.27.06.2017.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___» соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-йй. Тел.: (99871) 256-37-38; факс: (99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент, Ойбек кўчаси, 45-йй. Тел.: (99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2018 йил «___» ____ куни тарқатилди.

(2018 йил «___» ____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

И. И. Алимджанов

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

Ё.С. Кариева

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

С.Н. Аминов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш кошидаги Илмий семинар раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори PhD диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда бутун дунёда ахборот оқимининг кўпайиши, турли стресс ҳолатларининг юзага келиши оқибатида асаб тизими бузилиши билан боғлиқ касалликлар сони ортиб бормоқда ва бу ўз навбатида, тинчлантирувчи воситаларга бўлган талабнинг ортишига олиб келмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, ер шари ахолисининг каттагина қисми умри давомида асаб ва руҳий муаммоларга дуч келади ва психотроп воситалардан фойдаланади¹. Сўнгги йилларда тинчлантирувчи дори препаратларини ишлаб чиқаришда Германия, Франция, Австрия, Польша, Ҳиндистон давлатлари етакчи ўринларни эгаллаб келмоқда. Бундай препаратларни маҳаллий корхоналар томонидан ишлаб чиқариш истиқболли бўлиб, муҳим аҳамият касб этади.

Бугунги кунда жаҳон миқёсида асаб тизимининг бузилиши натижасида келиб чиқадиган невроз, невротик ва депрессия ҳолатларини даволашда кўлланиладиган дори воситаларини яратиш, ишлаб чиқаришни ташкил этиш ва уларнинг самарадорлигини ошириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Таъкидлаш лозимки, мавжуд тинчлантирувчи дори воситаларининг кўпчилиги синтетик характерга эга бўлиб, ножўя таъсирга эга. Шунинг учун ҳам кўпроқ доривор ўсимликлар асосида олинган препаратларга бўлган талаб ошиб бормоқда. Мазкур йўналишда олиб борилаётган илмий изланишларда, Ўзбекистонда ўсадиган Регель қўзиқулоғи (*Phlomis regelii* M. Pop.), туркистон арслонқўйруғи (*Leonurus turkestanicus* L.), қалампир ялпизи (*Menhta piperita* L.), ва туксиз чучукмия (*Glycyrrhiza glabra* L.) ўсимликлари асосида тинчлантирувчи воситасини яратиш ва стандартлаш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади. Шуни таъкидлаш лозимки маҳаллий хомашёлар асосида олинган тинчлантирувчи ва комплекс таъсир этиш хусусияти бўйича хориждан келтириладиган маълум дори воситаларидан қолишмайди. Тинчлантирувчи “Флегмен” дори воситасини яратилиши ва тиббиёт амалиётига жорий этилиши чет элдан олиб кирилаётган дори препаратлари ҳажми ва ассортиментини камайтириши билан долзарб ҳисобланади.

Маҳаллий доривор ўсимликларнинг илмий асосда танланган комбинацияси асосида инновацион тинчлантирувчи дори воситаларини яратиш замонавий фармацевтика фанининг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг IV бобида «фармацевтика саноатини ривожлантириш, аҳолини самарали, арzon, иқтисодий ва социал муаммоларни таъминлаш»² бўйича давлатнинг муҳим ижтимоий вазифалари белгилаб берилган. Бу

¹Информационный бюллетең ВОЗ. 2017/2.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» ПФ-4947-сон Фармони.

вазифаларни бажаришда «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бўстонлиқ-фарм», «Нукус-фарм» каби иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарини ташкил этилиши, маҳаллий доривор воситалар бозорини ўзимизда ишлаб чиқариладиган юқори сифатли дори воситалари билан тўлдириш, уларни чукур қайта ишлаш ҳамда юқори таъсирили фармацевтика маҳсулотларини ишлаб чиқариш муҳим аҳамият қасб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 апрелдаги ПҚ-2911-сон “Республикада фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш учун қулай шароитларни яратиш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарори, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489 сон “Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарори ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-хукуқий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қиласди.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Доривор ўсимликларнинг тинчлантирувчи таъсирини ўрганишда Т.П. Пўлатова, А.Қ. Фаниев, Х.У. Алиевларнинг илмий изланишлари алоҳида аҳамиятга эга. Шу билан бир қаторда, доривор ўсимликлар асосида тинчлантирувчи дори воситаларини ишлаб чиқиш ва яратишда У.М. Азизов, Х.М. Комиловларнинг илмий изланишлари ҳам катта аҳамият қасб этади.

Дунё миқёсида марказий асаб тизими қўзғалишига олиб келувчи (невроз, неврастения, мигренъ, уйқусизлик ва б.) хасталикларни даволашда қўлланиувчи доривор ўсимликлар асосидаги тинчлантирувчи дори воситаларини ишлаб чиқиш ва яратиш бўйича тадқиқотлар S.K. Mehta, E. Saxena, A.L. Sarma, Hei Ling, Helen Chan томонидан, МДҲда эса М.Н. Быстрова, М.А. Демидова, С.Я. Шнеур, В.Г. Макарова, А.В. Кузнецловлар томонидан олиб борилмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтининг “Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш” илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилди.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида янги “Флегмен” тинчлантирувчи йиғмасини яратиш, уни тиббиёт амалиётида қўллаш учун сифат меъёрларини белгилаш ҳамда стандартлаш усулларини ишлаб чиқишидан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

асаб тизими касалликларини даволашда ишлатиладиган доривор ўсимликлар асосида олинган тинчлантирувчи дори воситаларининг

адабиётларини таҳлил қилиш;

тинчлантирувчи “Флегмен” йиғмасини таркибини ишлаб чиқиш ва биологик фаол компонентларини аниқлаш;

йиғманинг сифат меъёрлари, стандартлаш параметрларини ишлаб чиқиш ва клиник олди фармакологик тадқиқотларни ўтказиш;

ишлаб чиқилган “Флегмен” йиғмасига меъёрий-техник хужжатларни (ВФМ ва ФМ) ишлаб чиқиш ва тасдиқлаш учун тавсия этиш;

яратилган оригинал тинчлантирувчи дори воситасини тиббиётда қўллаш ва ишлаб чиқариш учун ЎзР ССВ “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази” ДУКнинг руҳсатини олиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республикаизда ўсадиган доривор ўсимликлар: Регель қўзиқулоғи ўти (Phlomis regelii M. Pop.), туркистон арслонқўйруғи ўти (Leonurus turkestanicus L.), туксиз чучукмия илдизи (Glycyrrhiza glabra L.) ва қалампир ялпизи барглари (Menhta piperita L.) асосида яратилган “Флегмен” тинчлантирувчи йиғмаси олинган.

Тадқиқотнинг предмети янги тинчлантирувчи йиғманинг кимёвий таркибини ўрганиш, стандартлаш ҳамда тиббиёт амалиётида қўллашга татбиқ этиш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда кимёвий, физик-кимёвий, фармакологик усуллардан фойдаланилди. Ишлаб чиқилган тинчлантирувчи дори воситасининг сифат назорати “Доривор ўсимлик маҳсулотлари таҳлил усуллари”, “Йигмалар” (ДФ XI, 1,2 қисм) умумий фармакопея мақоласи талаблари асосида амалга оширилган, миқдор таҳлилларида газ-суюқлик хроматография (“Chrom-5” Чехия), спектрофотометрия (8453 “Agilent Technologies” АҚШ), ионалмашинувчи суюқлик-колонкали хроматография (Т 339 Чехия), масс-спектрометрия (ICP-MSAT 7500 “Agilent Technologies” АҚШ) ишлатилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистонда ўсадиган доривор ўсимликлар асосида яратилган тинчлантирувчи “Флегмен” йиғмасининг рационал таркиби ишлаб чиқилган;

тинчлантирувчи йиғманинг морфологик-анатомик диагностик белгилари ва унинг таркибидаги доривор ўсимликларнинг кимёвий таркиби ҳамда миқдорий кўрсаткичлари аниқланган;

“Флегмен” дори воситасининг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган;

йиғманинг сифатини белгиловчи ва аниқлигини тавсифловчи сон кўрсаткичлари ва унинг барқарорлигини таъминловчи сақлаш шароитлари ҳамда яроқлилик муддати аниқланган;

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

Тадқиқотнинг амалий натижаси. Изланишлар натижасида янги тинчлантирувчи йиғма таркиби таклиф этилган. Ушбу йиғмани тиббиёт

амалиётига тадбиқ этиш учун меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилган. “SORB-ТЕН” МЧЖда ушбу йигмани ишлаб чиқариш ўзлаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган натижаларининг ишончлилиги замонавий статистик таҳлил усулларида ва кимёвий, технологик, фармакологик тадқиқот усулларидан фойдаланган ҳолда ва клиник тадқиқотлар натижалари билан тасдиқланган. Тадқиқот натижалари тажриба-саноат шароитларида апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотларнинг илмий аҳамияти, биринчи марта маҳаллий хомашёлардан олинган оригинал йиғманинг ўзига хос таркиби илмий асосланган ҳолда тавсия этилган. “Флегмен” тинчлантирувчи дори воситаси фармакологик фаоллиги бўйича «Персен», «Новопассит», «Деприм», «Биопассит» «Вамелан», «Централ» «Седавит» «Фитосед», «Кратал» хорижий аналогларидан кам эмас ва маҳаллий ўсимлик хомашёларидан фойдаланган ҳолда саноат миқёсида ишлаб чиқариш имкониятининг мавжудлиги билан тавсифланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти маълумотлар асосида “Флегмен” йиғмасини тинчлантирувчи восита сифатида тиббиёт амалиётига тавсия қилиниб, таклиф этилаётган дори воситаси саноатда ишлаб чиқаришга татбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. “Флегмен” тинчлантирувчи йиғмасининг сифат назорати ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқишида олинган илмий натижалар асосида:

“Флегмен” 50 г, 100 г (полиэтилен пакетчалар, картон коробкаларда) тинчлантирувчи йиғмага Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» ДУК томонидан тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат берилган (21.06.2015 й.; 03-13-сон гувоҳнома). Натижада олинган препарат асаб касалликларини даволашда қўллаш имконини берган;

“Флегмен” тинчлантирувчи препарати Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» ДУК томонидан рўйхатига олинган (“FLEGMEN” № DV/M 00539/12/15). Мазкур меъёрий хужжатнинг тасдиқланиши маҳаллий хомашё асосида яратилган, иқтисодий жиҳатдан самарадор бўлган дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган;

дори воситасининг корхона фармакопея мақоласи “Флегмен” тинчлантирувчи йиғмаси учун меъёрий хужжат (ФМ 42 Уз-2320-2015) тасдиқланиб, “Флегмен” тинчлантирувчи препарати “SORB-ТЕН” МЧЖ корхонасида ишлаб чиқариш йўлга қўйилган (23.12.15 й. №29-сон гувоҳнома). Натижада “Флегмен” тинчлантирувчи дори препаратини ишлаб чиқариш импортни қисқартириб, бир қатор тиббий, иқтисодий ва ижтимоий муаммоларни ҳал қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг аprobацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларда мұхокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 10 таси республика, 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги, тадқиқот мақсади ва вазифалари, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, тадқиқот обьекти ва предмети, илмий янгилиги, илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг тадбиқи ва натижаларнинг чоп эттирилганлиги асослаб берилган.

Диссертациянинг “**Замонавий тинчлантирувчи воситалар, уларнинг таркиби ва тиббиётда тутган ўрни**” номли биринчи бобида адабиётлар маълумотларини ўрганиш, таҳлилий шарҳлаш натижасида олинган маълумотларни тизимлаштириш ва умумлаштириш тадқиқот мақсади ва вазифаларини аниқлаб олиш имконини берди.

Диссертациянинг ““**Флегмен**” тинчлантирувчи йиғмасини таҳлил қилишда фойдаланилган тадқиқот усуллари” номли иккинчи бобида йиғманинг таркибини ишлаб чиқиши, унинг сифатини белгиловчи сон кўрсаткичи, таркибидаги биологик фаол моддалар – flavonoидлар, сапонинлар, эфир мойи, аминокислоталар ва минерал элементларни аниқлашга доир усуллар келтирилган.

Диссертациянинг ““**Флегмен**” тинчлантирувчи йиғмасининг асосий биологик фаол моддаларини ўрганиш” номли учинчи боби йиғманинг асосий биологик фаол моддалари гурӯхларини аниқлаш, уларни идентификациялаш ва миқдор таҳлили, йиғманинг аминокислота ва элементлар таркибини ҳамда эфир мойининг компонент таркибини аниқлашда олиб борилган экспериментал тадқиқотлар натижалари мұхокамасига бағишиланган. Шунингдек, йиғмани сақлашдаги барқарорлиги бўйича тадқиқот натижалари ҳам келтирилган.

Асаб ва руҳий толиқиши ҳолатларини қўплаб учраб туриши ва аҳолининг тинчлантирувчи ўсимлик препаратларига бўлган талабининг юқорилиги сабабли янги тинчлантирувчи йиғмани ишлаб чиқиши долзарб масала ҳисобланади. Бунга асос сифатида республикада катта табиий заҳираларга эга бўлган тинчлантирувчи таъсирга эга бир қатор доривор ўсимликларни олиш мумкин.

Республикамизда саноат захираси етарли бўлган, тинчлантирувчи восита сифатида кенг фойдаланиладиган ўсимликлардан 4 та таркибли йиғмалари шакллантирилган. Тошкент фармацевтика институти Фармакология ва клиник фармация кафедрасида профессор Х.У. Алиев раҳбарлигига кўрсатиб ўтилган йиғмалар тинчлантирувчи таъсирини ўрганиш бўйича фармакологик скрининг-тестлар ўтказилган. Натижада келгуси тадқиқотлар учун шартли “Флегмен” номли йиғма танлаб олинди. Йиғма қуидаги таркибдан ташкил топган: Регель қўзиқулоғи ўти – 30 қисм, Туркистон арслонқўйруғи – 30 қисм, туксиз чучукмия илдизи – 20 қисм, қалампир ялпизи барглари – 20 қисм.

Регель қўзиқулоғи ўти (*Phlomis regelii M. Pop.*) тиббиёт амалиётига Тошкент фармацевтика институти ходимлари томонидан тинчлантирувчи восита сифатида киритилган (ВФС 42 Уз 0191-2002). Россиялик тадқиқотчилар томонидан шунга яқин ўсимлик тури (*Phlomis tuberosa L.*) марказий асаб тизимининг кучли қўзғалиш ҳолатлари, яъни невроз, эпилепсия, невротик уйқусизликда ва уларга яқин бўлган қон босимининг ортишида бошқа тинчлантирувчи воситалар билан биргаликда қўлланилиши кўрсатиб ўтилган. Тадқиқотларнинг биринчи босқичида йиғманинг бошланғич ташкил этувчилари таркибидаги биологик фаол моддалар миқдори аниқланди. Таҳлил натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

“Флегмен” йиғмаси компонентлари таркибидаги биологик фаол моддалар миқдори

№	Хом ашё номи	БФМ номи	Миқдор, %	
			НХ талаби бўйича	таҳлил натижалари бўйича
1	Регель қўзиқулоғи ўти	Флавоноидлар	4,0 дан кам эмас	5,11
2	Туркистон арслонқўйруғи	Флавоноидлар	1,0 дан кам эмас	1,27
3	Туксиз чучукмия илдизи	Сапонинлар	6,0 дан кам эмас	10,75
4	Қалампир ялпизи барглари	Эфир мойи	1,0 дан кам эмас	1,48

1-жадвал маълумотларига кўра, йиғманинг барча компонентлари таркибидаги биологик фаол моддалар миқдори норматив ҳужжат (НХ) талаблари доирасидадир. Сўнгра уларнинг “Флегмен” йиғмасидаги миқдори аниқланди. Регель қўзиқулоғи ўти таркибида флавоноидлар миқдори юқори эканлигини инобатга олган ҳолда, йиғмадаги флавоноидлар миқдорини НХда Регель қўзиқулоғи ўти учун таклиф этилган услугуб бўйича гиперозидга қайта хисоблаш орқали аниқланди ва қуидаги натижалар олинди (2- жадвал).

2- жадвал

“Флегмен” йиғмасидаги биологик фаол моддалар миқдори

№	Биологик фаол модда номи	Миқдор, %
1	Гиперозидга қайта хисобланган флавоноидлар миқдори	2,23
2	Сапонинлар (глицирризин кислота)	4,93
3	Эфир мойи	0,32

2-жадвал маълумотларига кўра, “Флегмен” йиғмаси таркибида биологик фаол моддалар миқдори ортганлиги кузатилади. Бундай ҳолат юзага 10

келишига йиғма таркибидаги компонентларнинг биологик фаол моддаларни күпроқ ажралиб чиқишига шароит яратиши сабаб бўлиб, ўз навбатида йиғманинг тинчлантирувчи таъсири алоҳида олинган компонентлар тинчлантирувчи таъсирига нисбатан юқори бўлишини таъминлади.

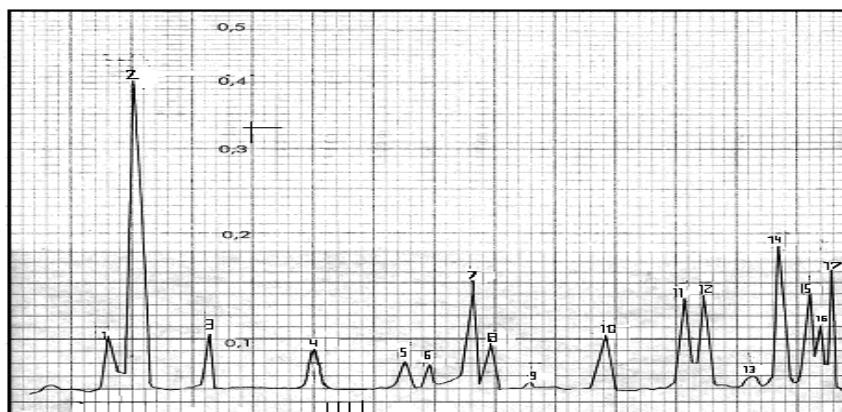
Қалампир ялпизнинг бошланғич хомашёси таркибидаги эфир мойи миқдори 1,48% ни ташкил этган бўлиб, йиғма таркибидаги унинг миқдори 0,28% га тенг бўлиши лозим эди. Аммо бизнинг тадқиқотларимизда эфир мойининг миқдори 0,31-0,33% ни ташкил этди. Йиғма таркибидаги эфир мойи миқдорининг ортишига сабаб қилиб, қалампир ялпиз баргларидан ташқари йиғма компонентларининг қолганлари ҳам ўз таркибидаги эфир мойи сақлашини кўрсатиш мумкин. Бундан ташқари, туксиз чучукмия илдизи, сирт фаол моддаларнинг табиий манбайи сифатида, эфир мойининг ўсимлик объектларидан ажралиб чиқишини кўпайтириши мумкин ва бу ҳолат баъзига бир адабиётлар маълумотлари билан ҳам тасдиқланди.

Йиғма таркибидаги эфир мойининг компонент таркибини аниқлаш “Chrom-5” (Чехия) аланга-ионланиш детекторли газ-суюқлик хроматограф ёрдамида олиб борилди (усулнинг тўлиқ таърифи диссертация ишида келтирилган). Хроматографиялаш шароитлари: 10x25 мм узунликдаги шишили капилляр колонка; қўзғалмас фаза—SE-30; газ-ташувчи – азот; инжектор ҳарорати – 250°C; детектор ҳарорати – 260°C; ҳарорат дастури: 180-220°C дан 220-245°C гача мос равишда 10 ва 3°C/мин тезлик билан; ўзиёзар қоғознинг тезлиги – 0,3 см/мин; юборилаётган намуна ҳажми – 0,3 мкл.

Ишлаб чиқилган хроматография шароитлари “Флегмен” тинчлантирувчи йиғмаси таркибидаги эфир мойлари компонентларининг тўлиқ ажралишига имконият яратди. Газ-суюқлик хроматография таҳлили натижаларига кўра, тадқиқ қилинаётган эфир мойининг сифат таркиби жуда бойдир. Хроматограммада 32 та чўққи аниқланган бўлиб, улардан 9 таси ментол, а-пинен, гераниол, цинеол, лимонен, линалоол, карифиллен, фелландрен, цитраль сифатида идентификацияланган. Эфир мойининг асосий компонентлари ментол ва а-пиненлардир.

Йиғманинг аминокислоталар таркибини “Ostin LG ANB” (3,7 x 45 см) аналитик колонкали дастурий бошқарилувчи T-339 (Чехия) аминокислота анализаторида аниқланди. Таркибидаги турли компонентларни ажратиб олиш учун Na^+ – цитратли буфер эритмалардан фойдаланилди. Таҳлил натижалари 1-расмда келтирилган.

Йиғма таркибидаги аминокислоталарни идентификациялаш ва уларнинг наномоллардаги миқдорини аниқлаш аминокислоталар анализаторининг интегратори маълумотлари асосида амалга оширилди. Сўнгра аминокислоталарнинг умумий миқдорига нисбатан аниқланган эркин аминокислоталар миқдори фоизларда аниқланди. Тадқиқот натижасида “Флегмен” йиғмаси таркибидаги 16 хил аминокислота мавжудлиги, улардан 8 таси (лизин, фенилаланин, тирозин, лейцин, изолейцин, метионин, валин, треонин) алмашинмайдиган аминокислоталар эканлиги аниқланди.



1-расм. “Флегмен” йифмаси аминокислоталари хроматограммаси

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

Йифма таркибидаги аминокислоталардан глутамин кислотасининг микдори энг кўп (барча аминокислоталар микдорининг 14% ига тенг) бўлиб, ушбу аминокислота марказий асаб тизими касалликларини даволашда қўлланилади. Тадқиқот натижаларидан хулоса қилиш мумкинки, ўрганилаётган йифма таркибидаги аминокислоталар тинчлантирувчи йифманинг фармакологик фаоллигини таъминлашда иштирок этади.

“Флегмен” тинчлантирувчи йифмасининг элемент таркибини аниқлаш.

Доривор ўсимликларни минерал комплексларининг табиий манбай сифатида кўриб чиқиши орқали ушбу комплексларни ўсимликларда органик боғланган, яъни табиий йифинди сифатида қулай ўзлаштириладиган шаклда эканлиги кузатилади. “Флегмен” тинчлантирувчи йифмасининг элемент таркиби “Agilent Technologies” фирмасининг ICP-MSAT 7500 индукцион боғланган плазмали масс-спектроскопия асбобида аниқланди.

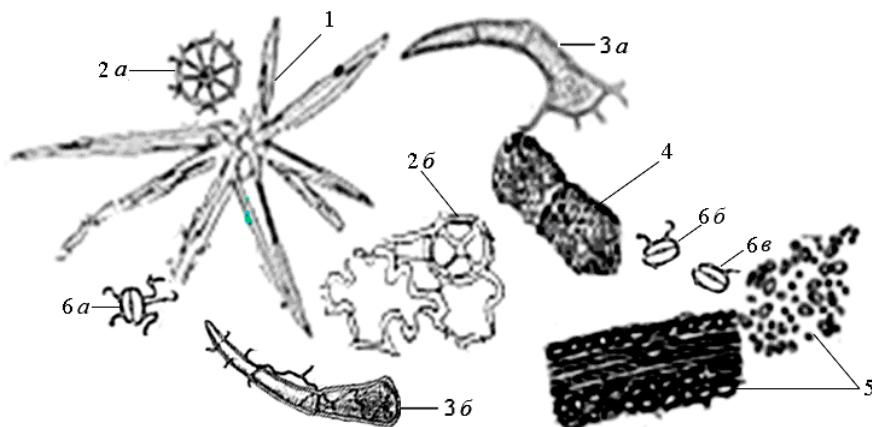
Тадқиқот натижаларининг кўрсатишича, “Флегмен” тинчлантирувчи йифмаси таркибидаги 39 элемент мавжуд: Li, Be, B, Na, Mg, Al, P, S, Cl, K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Br, Sr, Mo, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, I, Ba, W, Os, Hg, Tl, Pb, Bi, U. “Флегмен” тинчлантирувчи йифмаси таркибидаги макроэлементлардан Cl, P, Br, Na, Cr, Ti, Zn, Sr кўп учрайди. Йифма таркибидаги ўтказилган стресс ҳолатлари асоратини енгиллаштирувчи Ca микдорининг кўплиги (9,6 мкг) эътиборга лойикдир. P, I, Mg, ва Br эмоционал ва жисмоний юкламалардан толиқкан организм иш фаолиятини тиклашда сезиларли тинчлантирувчи самара намоён қилиб, асаб тизимида ижобий таъсир кўрсатади. Оғир металлардан Pb ва Cd микдори йифма таркибидаги белгиланган чегарадан ортиқ эмас (СанПин 2.3.2.1078-01).

Диссертациянинг “Флегмен” тинчлантирувчи йифмасини стандартлаш” номли тўртинчи боби “Флегмен” тинчлантирувчи йифмасининг чинлиги ва юқори сифатли эканлиги илмий асосланган кўрсаткичларини ишлаб чиқишига ҳамда клиникагача ва клиник синовлари тадқиқот материалларида ўз аксини топган.

Йифманинг чинлигини тасдиқлаш учун унинг ташқи морфологик ва анатомик-диагностик белгилари аниқланди. “Флегмен” тинчлантирувчи

Йиғмасининг ташқи белгиларини таҳлил қилишда унинг доривор ўсимликларнинг илдизи, пояси, барги, гули ва пишиб етилмаган меваларидан ташкил топғанлиги аниқланди. Йиғманинг ранги оч-яшил, кучсиз ўзига хос ҳидли, таъми – нимширин, енгил музлатувчи.

Йиғманинг анатомик-диагностик белгиларини ўрганиши. Аввалдан қуқун ҳолатигача майдаланган йиғма микроскопнинг предмет ойнасидаги хлоралгидрат эритмаси томчисига жойлаштирилиб, устидан қопловчи ойна билан ёпилади. Препаратни аввал умумий аниқлик киритиш учун кичик катталаштиришда, сўнгра тўлиқроқ таҳлил учун катталаштирилган ҳолатда микроскопда кўриб чиқилди (2-расм). Натижада ўзига хос қуидаги белгилари аниқланган: Регель қўзиқулоғи ўтининг шоҳсимон тукчалари, безлари, оғизчалари, туркистон арслонқўйруғи ва қалампир ялпиз оддий туклари ва чучукмия илдизининг кристалл ўрамли толалар бўлаклари аниқланди.



2-расм. “Флегмен” йиғмаси қуқунининг микроскопияси

1-шоҳсимон тукчалар; 2-а, б-безлар; 3-а, б-оддий туклар;
4-най бўлаклари; 5-кристалл ўрамли толалар; 6-а, б, в-оғизча.

Йиғманинг аниқланган анатомик-диагностик белгилари НҲ лойиҳасининг “Микроскопия” бўлимига киритилган. ДФ XI нашри талабларига кўра йиғманинг юқори сифатлилик даражасини аниқлаш учун қуидаги сон кўрсаткичлари: қуритиш натижасида массанинг йўқотилиши, 10 % ли хлорид кислота эритмасида эримайдиган умумий қул ва қул миқдори, органик ва минерал ёт моддалар миқдори, биологик фаол моддалар миқдори аниқланди.

Одатда, ўсимликларни стандартлаштиришда уларнинг қизарган, сарғайган қисмлари, поянинг маълум бўлаклари бўлишига; барг хомашёси учун қорайган барглар бўлишига; ер устки қисмлари учун – бўлакчалар, қизарган, синган ва бошқаларнинг бўлишига руҳсат этилади. Биз барча ёт моддалар меъёрини бирлаштириб, ўзининг табиий рангини йўқотган хомашё бўлакларини ишлаб чиқилган НҲ лойиҳа кўрсаткичи сифатида келтиридик.

Сон кўрсаткичлари НҲ ва ДФ XI нашри талаблари асосида белгиланган услугуб бўйича йиғманинг бешта намунасида аниқланди. Таҳлил натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

“Флегмен” йиғмасининг товаршунослик таҳлили натижалари

№	Таҳлил натижалари, %							
	Куритиш-да масса-нинг йўқотилиши	Уму-мий кул	10% ли HCl да эримайдиган кул	7 мм тешикчали элакдан ўтмайдиган бўлакчалар	0,5 мм тешикчали элакдан ўтадиган бўлакчалар	Табиий рангини йўқотган бўлаклар	Орга-ник ёт мод-далар	Мине-рал ёт мод-далар
1	8,41	8,73	2,05	5,1	2,8	1,9	1,32	0,9
2	9,62	8,70	2,00	7,5	3,2	1,7	1,15	0,4
3	9,30	7,90	2,15	6,9	3,2	2,1	1,25	0,5
4	8,50	8,60	2,30	6,4	3,0	2,4	1,10	0,7
5	9,67	8,70	2,25	6,9	3,2	2,2	1,20	0,7

Йирик зарралар миқдорини аниқлашда оптимал деб 7 мм тешикчали элаклар топилди. Ушбу кўрсаткич Туркистон арслонқўйруғи учун 17% дан, Регел қўзиқулоғи ўти учун 10% дан ошмаган ҳолатда рухсат этилади. Туксиз чучукмия илдизини йиғма таркибида майдаланган ва тозаланмаган хомашё кўринишида қўллаш мумкин. Бунда диаметри 10 мм дан катта бўлган бўлакчалар салмоғи 5% дан ошмаслиги керак. Лекин, туксиз чучукмия илдизининг катта бўлаклари ажралиб чиқиб, йиғманинг бир хиллигига путур етказиши мумкин. Айни вақтда туксиз чучукмия илдизининг майдаланган ва тозаланган хомашёси таркибида 6 мм диаметрдан катта бўлакчалар миқдори 10% дан ошмаслиги талаб этилади. НХда қалампир ялпиз барглари учун катта бўлакчаларни бўлишига рухсат этилмаган. Йиғмани 0,5 дан 7,0 мм оралиғида майдалаганда, унинг компонентларини бир текис тақсимланиши кузатилган ва бундай ҳолат препаратни тўғри дозалашда катта аҳамиятга эгадир. Тинчлантирувчи йиғманинг фракцион таркибини аниқлаш учун элаклаш таҳлили ўтказилди. Элаклаш таҳлили натижалари 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

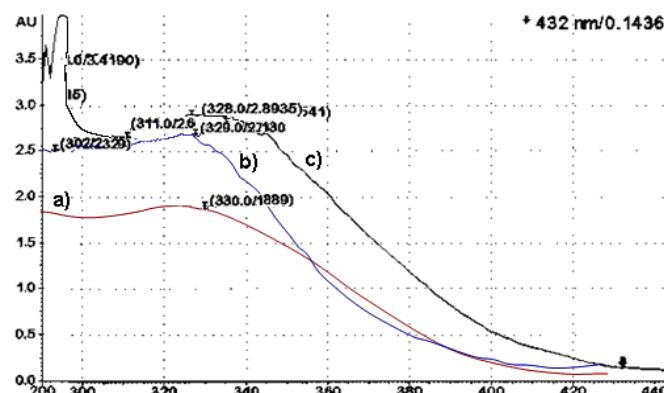
“Флегмен” тинчлантирувчи йиғмасининг элаклаш таҳлили натижалари

№	7 мм тешикчали элакдан ўтмайдиган бўлакчалар, %	Бўлакчалар миқдори, %, диаметрли тешикчалардан ўтадиган, мм						
		7	5	3	2	1	0,5	0,2
1	5,1	94,9	38,1	24,1	14,8	2,2	1,5	1,1
2	7,5	92,5	33,2	25,3	14,9	2,6	1,3	1,4
3	6,9	93,1	34,3	27,2	13,6	3,0	1,2	0,9
4	6,4	93,6	34,2	28,4	13,4	2,7	1,1	0,7
5	6,6	93,4	32,8	27,2	14,6	2,8	1,4	1,2

“Флегмен” йиғмасининг товаршунослик таҳлили натижаларига кўра куйидаги сон кўрсаткичларининг меъёрлари: намлик 13,0% дан умумий кул миқдори 10,0% дан; 10% ли HCl да эримайдиган кул миқдори 3,0% дан; табиий рангини йўқотган хомашё бўлаклари миқдори 3,0% дан; 7 мм диаметрли элакдан ўтмаган хомашё бўлаклари миқдори 10,0% дан; 0,5 мм

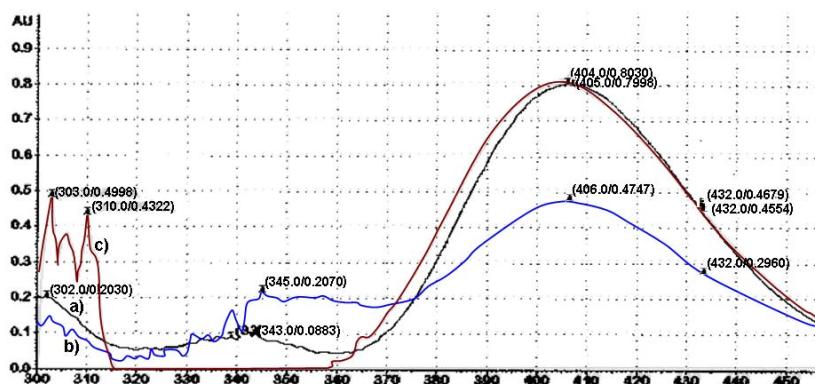
диаметрли элакдан ўтган хомашё бўлаклари миқдори 4,0% дан; органик ёт моддалар миқдори 2,0% дан, минерал ёт моддалар миқдори 1,0% дан ортиқ эмаслиги аниқланди.

Йиғманинг биологик фаол моддалари миқдорини аниқлаши бизнинг навбатдаги тадқиқотларимиз мақсади бўлиб хизмат қилди. Ўсимликлардан олинган препаратлар, одатда, йиғманинг терапевтик самарадорлигини белгиловчи биологик фаол моддалар бўйича стандартлаштирилади. Тадқиқ қилинаётган “Флегмен” йиғмасини стандартлашда биз хомашё – йиғма – тайёр дори шакли қаторининг меъёр ва усуллари кўрсаткичларини унификациялашни таъминлайдиган “туташ” тамойилига амал қилдик. Терапевтик самарадорликни таъминловчи флавоноидлар йиғиндиси асосида ўрганилаётган йиғманинг асосий компонентлари стандартлаштирилди. Флавоноидлар миқдорини аниқлаш бўйича услуга ишлаб чиқиши учун AlCl_3 нинг 1% ли эритмаси билан реакцияга киритиш орқали йиғманинг спиртли ажратмалари УФ-спектри ўрганилди (3, 4-расм).



3- расм. Тадқиқ этилаётган ўсимликлар ва йиғманинг алюминий хлорид эритмаси билан реакциясидан олдин олинган УФ-спектрлари

а) Регел қўзикулоғи ўти спиртли ажратмаси УФ-спектри; б) Туркестон арслонқўйруғи спиртли ажратмаси УФ-спектри; с) “Флегмен” йиғмаси спиртли ажратмаси УФ-спектри.



4-расм. Спиртли ажратмаларни алюминий хлорид эритмаси билан реакциясидан сўнг олинган УФ-спектрлари

а) Регел қўзикулоғи ўти; б) Туркестон арслонқўйруғи; с) “Флегмен” йиғмаси.

4-расмдан кўринадики, бошлангич компонентларни AlCl_3 нинг 1% ли эритмаси билан реакциясидан сўнг ютилиш максимуми 406 нм, йиғма

эритмасиники эса 405 нм да кузатилди, яъни ютилиш максимумини фақат 1 нм га силжиши кузатилди.

Натижада flavonoидлар йиғиндиси алоҳида ўсимликларда ҳам, “Флегмен” йиғмасида ҳам 405-406 нм оралиғида бир хил максимумга эга бўлди. Бу ҳолат $AlCl_3$ эритмаси билан реакциясидан сўнг миқдор таҳлилнинг спектрофотометрик услубини ишлаб чиқишига имкон яратди (услубнинг тўлиқ талқини диссертация ишида келтирилган).

5-жадвалда flavonoидларнинг миқдор таҳлили натижалари ва уларнинг статистик ишланмалари келтирилган.

5-жадвал

“Флегмен” тинчлантирувчи йиғмаси таркибидаги flavonoидлар миқдорини аниқлаш натижалари

X_i	f	$X_{ср}$	d_i	d_i^2	Метрологик кўрсаткичлар
0,883			-0,0092	0,000085	$P=95\%$; $t(P,f)=2,78$
0,889			-0,0032	0,000010	$S^2=0,000049$; $S_{x\bar{y}p}=0,0031$
0,891	4	0,892	-0,0012	0,000001	$\Delta X=0,0195$; $\Delta \bar{X}=0,0087$;
0,897			0,0048	0,000023	$E=2,18$; $e_{\bar{y}p}=0,97$
0,901			0,0088	0,000077	

5-жадвал маълумотларига кўра, “Флегмен” тинчлантирувчи йиғмаси таркибидаги flavonoидлар миқдори 0,88-0,90% оралиғидадир. Олинган маълумотларга асосланган ҳолда йиғмадаги flavonoидлар меъёри 0,4% дан кам эмас деб белгиланган.

Йиғмага \bar{X} ишлаб чиқиши ва сақлашдаги турғунлигини аниқлаш. “Флегмен” янги тинчлантирувчи йиғмаси катта табиий заҳирага эга бўлган маҳаллий оффицинал доривор ўсимликлардан ташкил топган. Туксиз чучукмия илдизининг сақланиш муддати 4 йилга, Регел қўзиқулоғи ўти ва арслонқўйруқ учун 3 йилга, қалампир ялпизи барглари учун 2 йилга тенгдир.

Ўрганилаётган йиғманинг яроқлилик муддатини аниқлаш мақсадида препаратнинг ВФМ лойиҳаси талаблари асосида қоғоз пакетларга 50 г дан қадоқланган 5 та лаборатория намуналари тайёрланди ва табиий шароитда сақлаш учун қуруқ ва қоронғи хонага жойлаштирилди. Йиғманинг ўрганилаётган намуналари учун унинг сифатини белгиловчи сон кўрсаткичлари аниқланди. Flavonoидлар миқдорини юқорида келтирилган спектрофотометрик усулда аниқланди. Йиғманинг 5 та намуналари товаршунослик таҳлили натижалари 2 йил давомида таркибидаги намлик ва умумий кул миқдори сезиларли ўзгармаганлигини кўрсатди. Аммо хомашёдаги табиий рангини йўқотган бўлакчалар миқдорини 1,7 дан 2,4% га ортганлиги кузатилди. Кузатувлар жараёнида, яъни 2 йил давомида flavonoидлар миқдори 0,80-0,90% дан 0,74-0,78% га камайди.

Товаршунослик ва кимёвий таҳлил натижалари асосида аниқланишича, 2 йил давомида сақлаш талабларига риоя қилинганда “Флегмен” йиғмаси таъсир этувчи моддаларни сақланиши бўйича синовлар талабларига жавоб берди (flavonoидлар миқдори 0,4% дан кам эмас).

Ўтказилган фармакологик тадқиқотлар натижасида аниқланишича, “Флегмен” йиғма дамламаси маҳаллий қитиқловчи, кумулятив ва аллергик хоссаларга эга эмас, узоқ муддат қўлланилишида токсик таъсир кўрсатмади ва натижада амалда заарсиз дори воситалари гуруҳига мансублиги исботланди. Дамламани ҳайвонларга борилганда тахминий рефлексларни сусайиши кузатилди ва бу ўз навбатида “Флегмен” йиғмасининг сезиларли тинчлантирувчи таъсирга эга эканлигидан далолат берди.

“Флегмен” йиғмаси ҳайвонларнинг ўз-ўзидан ҳаракат фаоллигига таъсирини тиббиётда кенг қўлланиладиган “Новопассит” препаратига таққослаш орқали олиб борилди ва бунда “Флегмен” тинчлантирувчи йиғмаси нисбатан юқори биологик самарадорликка эга эканлиги аниқланди.

“Флегмен” йиғмаси дамламасининг сурункали токсиклигини ўрганиш жараёнида унинг узоқ муддат терапевтик дозаларда қўлланилиши натижасида организмнинг асосий органлари ва тизимларига салбий таъсир кўрсатмаслиги аниқланди. “Флегмен” тинчлантирувчи йиғмаси ҳайвонларнинг ўлимига сабаб бўлмаслиги, уларнинг умумий ҳолатини ёмонлашувига, массасининг камайишига, периферик қоннинг хужайра таркибига ва ички органларнинг гистоморфологик ҳолатига салбий таъсир кўрсатмаслиги клиник олди синовларда аниқланди.

“Флегмен” тинчлантирувчи йиғмасининг клиник тадқиқотлари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббиёт марказининг неврология бўлимида ҳамда Тошкент тиббиёт академиясининг клиник аллергология ВОП-терапияси ва ички касалликлар пропедевтикаси, гематология, касб касалликлари кафедраларида олиб борилди.

З та клиник тадқиқотлар натижаларига асосланган ҳолда аниқланишича, “Флегмен” препарати келтирилган кўрсаткичлар бўйича юқори самарали дори воситаси сифатида эътироф этилди. Клиник тадқиқотлар натижасида тинчлантирувчи восита сифатида “Флегмен” препаратининг bemорларда ижобий клиник самарадорлиги ва кўтараолиши аниқланди.

“Флегмен” тинчлантирувчи йиғмаси астено-невротик синдром ва невроз билан бирга кечувчи турли касалликларни даволашда самарали эканлиги тасдиқланди ва уни тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этилди.

Иловада, статистик маълумотларни қайта ишланган вариантлари, натижалари, илмий иш янгиликларини амалиётда қўллаш бўйича тегишли далолатномалар келтирилган.

ХУЛОСА

1. Биринчи марта маҳаллий ўсимликлардан ташкил топган янги тинчлантирувчи “Флегмен” йиғмаси яратилди ва олиб борилган комплекс тадқиқотлар натижасида йиғманинг асосий биологик фаол компонентларида флавоноидлар, сапонинлар ва эфир мойлари, шунингдек, йиғма эфир мойининг, ҳамда элемент таркиби, аминокислоталар ўрганилди. Турли реактивлар билан олдиндан ва кейинчалик таъсир кўрсатиш орқали

тинчлантирувчи йифманинг спиртли ажратмаларининг УБ-спектрлари маълумотлари асосида флавоноидлар миқдорини аниқлаш усули яратилди.

2. Тадқиқ этилаётган йифманинг товаршунослик ва кимёвий таҳлиллари асосида унинг сифати ва чинлигини белгиловчи сон кўрсаткичлари меъёрлари ва улар асосида стандартлаш тизими ишлаб чиқилди. Йифмани сақлашнинг мўътадил муддатлари тажрибаларда исботланди.

3. “Флегмен” тинчлантирувчи йифмасининг клиник олди ва клиник тадқиқотлар натижалари уни марказий асаб тизими билан боғлиқ турли касалликларни (невроз, неврастения, мигренъ, уйқусизлик) даволашда тинчлантирувчи восита сифатида кўллашга тавсия этишни асослаб берди.

4. Олинган натижалар асосида “Флегмен” тинчлантирувчи йифмаси учун корхона фармакопея мақоласи ишлаб чиқилди ва «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланди (ФМ 42 Уз-2320-2015). “Флегмен” йифмаси тинчлантирувчи дори воситаси сифатида тиббиётда ишлатиш мақсадида рўйхатдан ўтказилди (№ DV/M 00539/12/15 сон гувоҳнома).

5. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази ДУК томонидан “Флегмен” тинчлантирувчи йифмасига 50 г, 100 г (полиэтилен пакетларда, картон кутиларда) тиббиёт амалиётида кўллаш учун 2013 йил 21 июнда 03-13-сон гувоҳнома олинди, ва “SORB-ТЕН” МЧЖда ишлаб чиқаришга татбиқ қилинди. Бу эса тинчлантирувчи дори воситасини импортини камайтириш имконини беради.

6. Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги томонидан “Флегмен” тинчлантирувчи йифмасига 2016 йил 26 апрелда MTN 635 “ФЛЕГМЕН”, “FLEGMEN” товар белгиси берилган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017. Far.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

СИДАМЕТОВА ЗАЙНАБ ЭНВЕРОВНА

СТАНДАРТИЗАЦИЯ НОВОГО СЕДАТИВНОГО СБОРА «ФЛЕГМЕН»

**15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия
(фармацевтические науки)**

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

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.PhD/Far18.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета(www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале ZiyoNet по адресу: www.ziyonet.uz.

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

Официальные оппоненты: **Урманова Флюра Фаридовна**
доктор фармацевтических наук, профессор

Бобаев Исомиддин Давронович
доктор фармацевтических наук, старший научный
сотрудник

Ведущая организация: ГУП «Государственный Центр экспертизы и
стандартизации лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и медицинской техники»

Защита диссертации состоится «___» 2018 года в «___» часов на заседании научного совета DSc.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+9987)256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «___» 2018 года
(Реестр протокола рассылки №___ от «___» 2018 года).

И. И. Алимджанов

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

Ё.С. Кариева

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

С.Н. Аминов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время во всем мире из-за увеличения потока информации, возникновения различных стрессовых ситуаций растет число заболеваний, связанных с нервными расстройствами, что ведет к увеличению потребности в седативных средствах. По данным Всемирной организации здравоохранения, большинство населения земли в течение жизни сталкивается с нервно-психическими проблемами и употребляет психотропные препараты¹. В последние годы лидерами производства седативных лекарственных препаратов являются Германия, Франция, Австрия, Польша и Индия. Производство седативных лекарственных препаратов отечественными производителями является перспективным и имеет большое значение.

На сегодняшний день на мировом уровне проводятся научные исследования по разработке, производству и повышению эффективности лекарственных средств, применяемых при лечении таких заболеваний, как невроз, невротические расстройства и состояние депрессии, проявляющиеся в результате нарушения нервной системы. Следует отметить, что множество существующих седативных лекарственных средств являются синтетическими и имеют побочные эффекты. Поэтому возрастают потребность в препаратах растительного происхождения. Одной из важнейших задач научных исследований, проводимых в данном направлении, является разработка и стандартизация седативного средства, полученного на основе таких растений, произрастающих в Узбекистане, как зопник Регеля (*Phlomis regelii* M. Pop.), пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus* L.), мята перечная (*Menhta piperita* L.), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.). Следует отметить, что седативное лекарственное средство, полученное на основе местного сырья, по комплексному действию резко отличается от известных импортируемых средств. Создание и внедрение в медицинскую практику нового седативного лекарственного средства «Флегмен» актуально тем, что позволит уменьшить объем ввозимых по импорту лекарственных препаратов и сократить их ассортимент.

Одной из важнейших задач современной фармацевтической науки является разработка инновационных седативных лекарственных средств на основе научно-обоснованных комбинаций лекарственных растений. В IV главе Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в период на 2017-2021 годы определены наиболее значимые социальные задачи государства «по обеспечению населения эффективными и доступными лекарственными средствами и решению экономических и социальных проблем»². Создание для решения этих задач свободных экономических зон «Замин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бустанлик-фарм»,

¹Информационный бюллетень ВОЗ. 2017/2.

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

«Нукус-фарм», направленное на насыщение отечественного рынка лекарственных средств высококачественными препаратами отечественного производства, с учётом уникальных условий выращивания лекарственного растительного сырья, организации его глубокой переработки и выпуска высокоэффективной фармацевтической продукции имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-2911 от 20 апреля 2017 года «О мерах по созданию благоприятных условий для ускоренного развития фармацевтической промышленности республики», ПП- 3489 от 23 января 2018 года за «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Научные работы Пулатовой Т.П., Ганиева А.К., Алиева Х.У. играют особую роль в изучении лекарственных растений седативного действия. Наряду с этим большое значение имеют исследования таких ученых, как Азизов У.М., Комилов Х.М. по разработке и созданию лекарственных средств седативного действия на основе лекарственных растений.

В мировом масштабе научные исследования по разработке и созданию лекарственных средств седативного действия, применяемых при различных заболеваниях, связанных с возбуждением ЦНС (невроз, неврастения, мигрень, бессонница и др), проводятся S.K. Mehta, E. Saxena, A. L. Sarma, Hei Ling Helen Chan. В странах, СНГ- Быстровой М.Н, Демидовой М.А, Шнеур С.Я, Макаровой В.Г., Кузнецовым А.В.

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

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте в соответствии с планом научно-исследовательских работ «Разработка и внедрение в практическую медицину оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

Целью исследования является создание нового седативного сбора «Флегмен» на основе местного растительного сырья, разработка методов контроля его качества и стандартизации для введения в медицинскую практику.

Задачи исследования:

проводить литературный анализ седативных лекарственных средств, полученных из лекарственных растений, используемых при лечении заболеваний нервной системы;

разработать состав седативного сбора «Флегмен» и определить его биологически активные компоненты;

разработать показатели качества сбора, параметры стандартизации и провести доклинические фармакологические исследования;

на основании полученных данных разработать нормативную документацию (ВФС и ФС) и представить её на рассмотрение и утверждение;

получить разрешение ГУП «Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на применение в медицинской практике и промышленное производство нового оригинального седативного лекарственного средства.

Объектом исследования является седативный сбор «Флегмен», полученный на основе травы зопника Регеля (*Phlomis regelii* M. Pop.), пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* L.), корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.), произрастающих на территории нашей республики.

Предметом исследования является изучение химического состава нового седативного сбора, стандартизация и внедрение его в медицинскую практику.

Методы исследований. В исследованиях использованы технологические, физико-химические, фармакологические методы и современные компьютерные программы. Контроль качества разработанного лекарственного средства проведен по требованию общей фармакопейной статьи «Сборы» (ГФ XI, 1вып.), в количественном анализе использованы газо-жидкостная хроматография («Chrom-5», Чехия), спектрофотометрия (8453E «Agilent Technologies», США), ионообменная жидкостно-колоночная хроматография (T 339 Чехия), масс-спектрометрия (ICP-MSAT 7500A «Agilent Technologies», США).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан рациональный состав седативного сбора «Флегмен» на основе лекарственных растений, произрастающих в Узбекистане;

определенны морфолого-анатомические диагностические признаки седативного сбора, а также химический состав и количественные показатели лекарственных растений сбора;

разработаны методы контроля качества и стандартизации лекарственного средства «Флегмен»;

определены числовые показатели, нормирующие подлинность и качество сбора, установлены условия его хранения, обеспечивающие его стабильность и срок годности;

доказаны специфическая активность и фармако-токсикологические свойства оригинального лекарственного средства.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основе результатов исследования предложен новый растительный сбор седативного действия. Для введения его в медицинскую практику

разработана нормативная документация. В ООО “SORB-ТЕН” освоено производство данного сбора.

Достоверность результатов исследований. Достоверность результатов полученных в ходе исследований, подтверждены современными статистическими методами анализа, с использованием современных химических, технологических, фармакологических методов исследования и результатами клинических испытаний. Результаты исследований апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследований заключается в том, что впервые рекомендован научно обоснованный состав оригинального сбора, полученного на основе местного растительного сырья. Седативное лекарственное средство «Флегмен» по фармакологической активности не уступает таким зарубежным аналогам, как «Персен», «Новопассит», «Деприм», «Биопассит», «Вамелан», «Централ» «Седавит» «Фитосед», «Кратал» и характеризуется возможностью промышленного производства с использованием местного растительного сырья.

Практическая значимость работы заключается в том, на основании полученных данных сбор «Флегмен» рекомендован в медицинскую практику в качестве эффективного средства, обладающий седативным действием, предлагаемый лекарственный препарат внедрен в промышленное производство.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке методов контроля качества и стандартизации седативного сбора «Флегмен»:

получено разрешение ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз на использование седативного сбора «Флегмен» 50 г, 100 г (полиэтиленовые пакетики, картонные коробки) в медицинской практике (удостоверение 03-13 от 21.06.2015 г.). В результате создана возможность использования полученного лекарственного средства при лечении нервных заболеваний;

полученный седативный препарат «Флегмен» зарегистрирован ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз («FLEGMEN» № DV/M 00539/12/15). Утверждение данного нормативного документа открывает возможность производства экономически эффективного лекарственного средства на основе отечественного лекарственного растительного сырья;

утверждена фармакопейная статья предприятия лекарственного средства на седативный сбор «Флегмен» (ФС 42 Уз-2320-2015), освоено производство седативного сбора «Флегмен» на предприятии ООО “SORB-ТЕН” (удостоверение №29 от 23.12.15 г.). В результате данный лекарственный

препарат позволит заменить седативные препараты, импортируемые из-за рубежа.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 2 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 11 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), из них 10 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

Объем и структура диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав собственных исследований, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации под названием **«Современные седативные средства, их состав и значение в медицине»** проведены результаты изучения данных литературы, систематизации и обобщения привлеченного в аналитическом обзоре фактического материала, которые позволили уточнить цель и задачи исследования.

Во второй главе, названной **«Методы исследования, использованные при анализе седативного сбора «Флегмен»»**, описаны методические подходы к разработке состава сбора и определению основных биологически активных веществ сбора – флавоноидов, сапонинов, эфирного масла, аминокислот и минеральных элементов.

Третья глава диссертации **«Изучение основных биологически активных веществ седативного сбора «Флегмен»»** посвящена обсуждению экспериментальных данных по обнаружению, идентификации и количественному определению основных групп биологически активных веществ сбора. Приведены также результаты исследования стабильности сбора при хранении.

Ввиду широкой распространенности нервно-психических расстройств и высокой потребности населения в седативных растительных препаратах актуальным является разработка нового седативного сбора. Предпосылкой тому является достаточный природный запас в республике ряда лекарственных растений, обладающих седативным действием.

Из числа растений, наиболее часто используемых в рецептуре седативных средств и имеющих промышленные запасы в республике, составлены 4 прописи сборов. Указанные сборы были подвергнуты фармакологическому скрининг - тесту на предмет седативного действия на кафедре фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института под руководством профессора Алиева Х.У. В результате для дальнейших исследований был отобран сбор, условно названный «Флегмен». Сбор состоит из следующих компонентов: травы зопника Регеля – 30 частей; травы пустырника – 30 частей; корней солодки голой – 20 частей; листьев мяты перечной – 20 частей.

Трава зопника Регеля (*Phlomis regelii M. Pop.*) введена в медицинскую практику сотрудниками Ташкентского фармацевтического института в качестве седативного средства (ВФС 42 Уз 0191 – 2002). Российскими учеными близкий этому растению вид (*Phlomis tuberosa L.*) рекомендован при состояниях повышенной возбудимости ЦНС – неврозах, эпилепсии, невротической бессоннице, как седативное средство при гипертонической болезни в сочетании с другими успокаивающими и седативными средствами.

На первом этапе нами определено содержание основных биологически активных веществ в исходных компонентах сбора. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1
Содержание биологически активных веществ в отдельных компонентах
сбора «Флегмен»

№	Наименование сырья	Наименование БАВ	Содержание в %	
			по требованию НД	по результатам анализа
1	Трава зопника Регеля	Флавоноиды	Не менее 4,0	5,11
2	Трава пустырника туркестанского	Флавоноиды	Не менее 1,0	1,27
3	Корни солодки голой	Сапонины	Не менее 6,0	10,75
4	Листья мяты перечной	Эфирное масло	Не менее 1,0	1,48

Как видно из данных таблицы 1, во всех компонентах сбора содержание основных биологически активных веществ находится в пределах требований соответствующих НД. Далее определено содержание их в сборе «Флегмен». Учитывая высокое содержание флавоноидов в зопнике Регеля, сумму флавоноидов сбора определяли по методике, предложенной в НД на траву зопника Регеля, т.е. в пересчете на гиперозид. При этом получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2
Содержание основных биологически активных веществ в сборе «Флегмен»

№	Наименование биологически активных веществ	Содержание, %
1	Сумма флавоноидов в пересчете на гиперозид	2,23 %
2	Сапонины (глицирризиновая кислота)	4,93 %
3	Эфирное масло	0,32%

Из данных таблицы 2 видно, что в сборе «Флегмен» наблюдается увеличение содержания биологически активных веществ. Возможно, это объясняется тем, что составные компоненты сбора способствуют лучшему выделению биологически активных веществ, а это, в свою очередь, вызывает усиление седативного эффекта сбора по сравнению с его отдельными компонентами.

В то время, как содержание эфирного масла в исходном сырье мяты перечной составляло 1,48%, в составе сбора его содержание должно было быть в пределах 0,28%. Однако, в наших исследованиях содержание эфирного масла установлено в пределах 0,31-0,33%. Увеличение содержания эфирного масла в составе сбора можно объяснить тем, что другие компоненты сбора, кроме листьев мяты перечной, также содержат в своём составе эфирные масла. Кроме того, корни солодки голой, как источник природных ПАВ, могут увеличить выделение эфирных масел из растительного объекта, что подтверждается некоторыми литературными данными.

Изучение компонентного состава эфирного масла сбора проводили с помощью газожидкостного хроматографа «Chrom-5» (Чехия) с пламенно-ионизационным детектором (полное описание метода приведено в диссертационной работе). Условия хроматографирования: колонка-стеклянная капиллярная длиной 10 x 25мм; неподвижная фаза-Se-30; газ – носитель – азот; температура инжектора - 250⁰С; температура детектора - 260⁰С; температурная программа: от 180- 220⁰С до 220- 245⁰С со скоростью 10 и 3⁰С/мин, соответственно; скорость бумаги - самописца - 0,3см/мин; объем вводимой пробы - 0,3 мкл.

Разработанные хроматографические условия позволили получить удовлетворительное разделение компонентов эфирного масла седативного сбора «Флегмен». Данные газожидкостного хроматографического анализа свидетельствуют о том, что качественный состав исследуемого эфирного масла достаточно богат. На хроматограмме обнаружены 32 пика, 9 из которых идентифицированы как ментол, α -пинен, гераниол, цинеол, лимонен, линалоол, карифиллен, фелландрен, цитраль. Доминирующими компонентами эфирного масла являются ментол и α - пинен.

Аминокислотный состав сбора определяли на аминокислотном анализаторе Т-339 (Чехия) с программным управлением, снабженном аналитической колонкой «Ostion LG ANB» (3,7 x 45см). Для разделения отдельных компонентов использовали Na^+ - цитратные буферные растворы. Результаты анализа представлены на рисунке 1.

Идентификацию аминокислот сбора и их содержание в наномолях рассчитывали по данным интегратора, которым снабжен аминокислотный анализатор. Затем было рассчитано количественное содержание обнаруженных свободных аминокислот в процентах от общей суммы аминокислот. В результате исследования установлено, что сбор «Флегмен» содержит 16 аминокислот, 8 из которых - незаменимые (лизин, фенилаланин, тирозин, лейцин, изолейцин, метионин, валин, треонин).

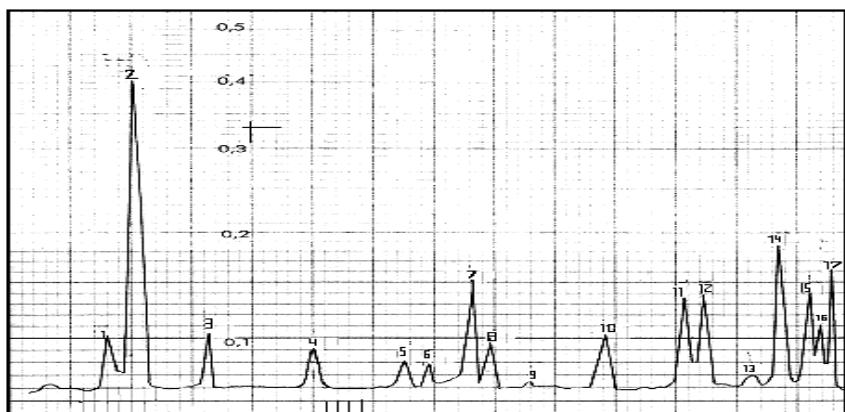


Рис. 1. Хроматограмма аминокислот сбора «Флегмен»

1-аргинин, 2-аммиак, 3-лизин, 4-гистидин, 5-фенилаланин, 6-ти羅ин, 7-лейцин, 8-изолейцин, 9-метионин, 10-валин, 11-аланин, 12-глицин, 13-пролин, 14-глутаминовая кислота, 15-серин, 16-тронин, 17-аспарагиновая кислота

Среди аминокислот сбора преобладает глутаминовая кислота (~14% от общей суммы аминокислот), используемая в терапии заболеваний ЦНС. Из этого следует, что аминокислоты изучаемого сбора могут участвовать в проявлении фармакологической активности седативного сбора.

Определение элементного состава седативного сбора «Флегмен». Рассматривая лекарственные растения как естественные источники минеральных комплексов, имеется в виду, что они находятся в растениях в органически связанной, то есть наиболее доступной и усвояемой форме, а также в наборе, скомпонованном природой. Элементный состав седативного сбора «Флегмен» анализировали методом масс-спектрометрии индукционно связанной плазмы на приборе ICP-MSAT 7500A фирмы «Agilent Technologies».

Как показали результаты исследования, седативный сбор «Флегмен» содержит 39 элементов: Li, Be, B, Na, Mg, Al, P, S, Cl, K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Br, Sr, Mo, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, I, Ba, W, Os, Hg, Tl, Pb, Bi, U. Среди макроэлементов в седативном сборе «Флегмен» преобладают Cl, P, Br, Na, Cr, Ti, Zn и Sr. Заслуживает внимания содержание Ca (9,6 мкг), который снимает последствия перенесённых стрессов. P, I, Mg, Br оказывают выраженный седативный эффект и благотворно влияют на нервную ткань, восстанавливая работоспособность после эмоциональных и физических нагрузок. Содержание тяжелых металлов Pb и Cd в сборе не превышает допустимых пределов (СанПин 2.3.2.1078-01.).

Четвертая глава диссертации названа **«Стандартизация седативного сбора «Флегмен»»**. В ней приведены результаты разработки научно обоснованных показателей подлинности и доброкачественности сбора «Флегмен», а также материалы исследований по доклиническим и клиническим испытаниям.

Для установления подлинности сбора определяли его внешние морфологические и анатомо-диагностические признаки. При анализе внешних признаков седативного сбора «Флегмен» установлено, что полученный сбор представляет собой смесь лекарственного растительного

сырья, состоящую из корней, стеблей, листьев, цветков и остатков недозрелых плодов. Цвет сбора светло-зеленый, запах слабый, специфический, вкус – сладковатый, слегка леденящий.

Изучение анатомо-диагностических признаков сбора. Предварительно измельченный до порошкообразного состояния сбор помещали на предметное стекло микроскопа в каплю раствора хлоралгидрата и накрывали покровным стеклом. Препарат рассматривали сначала при малом увеличении для общей ориентировки, а затем для более детального анализа - при большом увеличении (рис. 2). При этом были обнаружены характерные элементы: ветвистые волоски зопника Регеля, железки, устьица, простые волоски пустырника туркестанского и мяты перечной, обрывки сосудов и волокна с кристаллоносной обкладкой корней солодки.

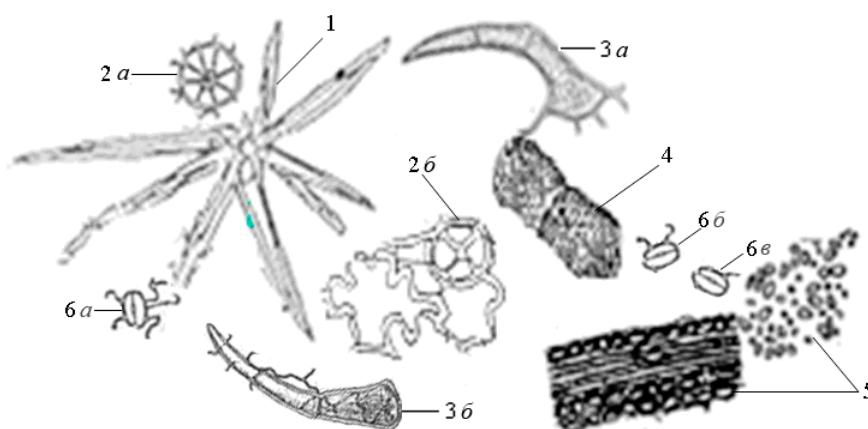


Рис. 2. Микроскопия порошка сбора “Флегмен”

1-ветвистый волосок; 2 а, б-железки; 3 а, б-простые волоски; 4-обрывки сосудов;
5-волокна с кристаллоносной обкладкой; 6 а, б, в – устьица.

Установленные анатомо-диагностические признаки сбора включены в раздел «Микроскопия» проекта НД.

Согласно требованиям ГФ XI для установления доброкачественности сбора определяли следующие числовые показатели: потеря в массе при высушивании, содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, содержание органической и минеральной примеси, а также биологически активных веществ.

Обычно при стандартизации трав регламентируется содержание побуревших и пожелтевших частей растения, отдельных кусочков стеблей; листового сырья – содержание почерневших листьев; для надземных органов – содержание кусочков, побуревших в изломе и т.д. Все эти нормы посторонних примесей мы объединили в одну и ввели в разработанный нами проект НД показатель «побуревших и почерневших частей растений». Числовые показатели определяли на пяти партиях сбора по методикам, указанным в соответствующих НД и статьях ГФ XI издания. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3
Данные товароведческого анализа сбора «Флегмен»

№	Результаты анализов, в %							
	потеря в массе при высушивании	зола общая	зола, нерастворимая в 10% HCl	частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм	частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,5 мм	побуревших и почерневших частей растений	орг-я примесь	мин-я примесь
1	8,41	8,73	2,05	5,1	2,8	1,9	1,32	0,9
2	9,62	8,70	2,00	7,5	3,2	1,7	1,15	0,4
3	9,30	7,90	2,15	6,9	3,2	2,1	1,25	0,5
4	8,50	8,60	2,32	6,4	3,0	2,4	1,10	0,7
5	9,67	8,70	2,25	6,9	3,2	2,2	1,20	0,7

При определении нормы крупных частиц сбора наиболее оптимальным оказался размер 7 мм. Этот показатель регламентируется для травы пустырника туркестанского не более 17,0 %, а для травы зопника Регеля – не более 10%. Корни солодки голой в составе сбора можно использовать в виде резанного неочищенного сырья. В нем содержание частиц крупнее 10 мм не должно превышать 5%. Однако, крупные частицы корней солодки голой могут отделяться и изменить его однородность. В тоже время для резанного очищенного сырья солодки содержание частиц, крупнее 6 мм, регламентируется не более 10%. В НД на листья мяты перечной содержание крупных частиц не регламентировано. Нами установлено, что компоненты сбора при измельчении до размера частиц от 0,5 до 7,0 мм распределяются в сборе относительно равномерно, что является важным фактором при правильном дозировании препарата. Для изучения фракционного состава седативного сбора нами проведен его ситовой анализ. Результаты ситового анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4
Результаты ситового анализа седативного сбора «Флегмен»

№ партии	Частиц сырья, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм, %	Частиц сырья в %, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий, мм						
		7	5	3	2	1	0,5	0,2
1	5,1	94,9	38,1	24,1	14,8	2,2	1,5	1,1
2	7,5	92,5	33,2	25,3	14,9	2,6	1,3	1,4
3	6,9	93,1	34,3	27,2	13,6	3,0	1,2	0,9
4	6,4	93,6	34,2	28,4	13,4	2,7	1,1	0,7
5	6,6	93,4	32,8	27,2	14,6	2,8	1,4	1,2

На основании данных товароведческого анализа сбора «Флегмен» установлены следующие нормы числовых показателей: влажность не более 13,0%; золы общей не более 10,0%; золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не более 3,0%; побуревших и почерневших

частей растений, не более 3,0%; частиц сырья, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм, не более 10,0%; частиц сырья, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм, не более 4,0%; органической примеси не более 2,0% и минеральной примеси не более 1,0%.

Количественное определение основных биологически активных веществ сбора явилось целью наших дальнейших исследований. Препараты растительного происхождения, как правило, стандартизуются по тем биологически активным веществам, содержание которых обуславливает их терапевтический эффект. При стандартизации исследуемого сбора «Флегмен» мы следовали принципу «сквозной» стандартизации, обеспечивающей унификацию показателей норм и методов оценки качества в ряду сырье – сбор – готовая лекарственная форма. Основные компоненты изучаемого сбора стандартизованы по содержанию суммы флавоноидов, которые обуславливают его терапевтический эффект. Для разработки методики количественного определения флавоноидов нами изучены УФ-спектры спиртовых извлечений сбора до и после реакции с 1% раствором AlCl_3 (рис. 3, 4).

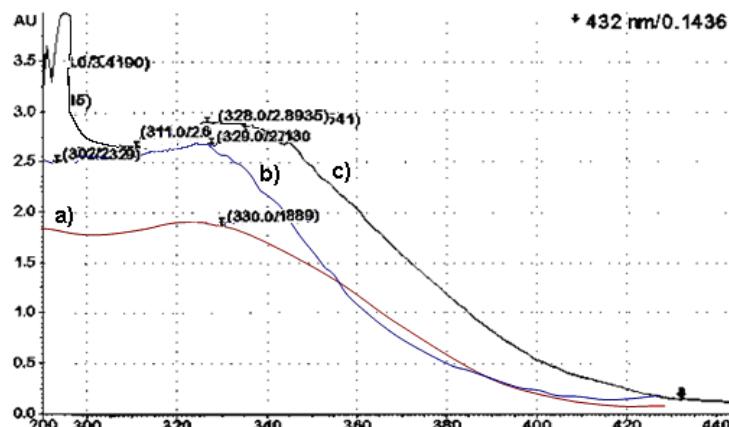


Рис. 3. УФ-спектры изучаемых растений и сбора до реакции с раствором алюминия хлорида

- а) УФ-спектр спиртового извлечения травы зопника Регеля;
- б) УФ-спектр спиртового извлечения травы пустырника туркестанского;
- с) УФ-спектр спиртового извлечения сбора «Флегмен».

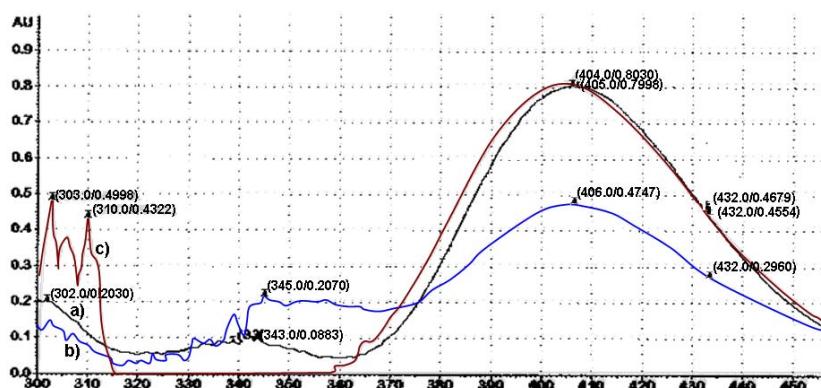


Рис. 4. УФ-спектры спиртовых извлечений после реакции с раствором алюминия хлорида

- а) Зопник Регеля; б) пустырник туркестанский; с) сбор «Флегмен».

Как видно из рисунка 4, максимумы поглощения исходных компонентов после реакции с 1% раствором AlCl_3 находятся при 406 нм, а раствора сбора – при 405 нм, т.е. происходит смещение максимума поглощения всего на 1 нм.

Следовательно, сумма флавоноидов как индивидуальных растений, так и сбора «Флегмен» даёт одинаковый максимум поглощения в области 405-406 нм. Это создало предпосылку для разработки спектрофотометрической методики количественного определения после реакции с раствором AlCl_3 (подробное описание методики приведено в диссертационной работе). Результаты количественного определения флавоноидов и их статистическая обработка представлены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты количественного определения флавоноидов в седативном сборе «Флегмен»

X_i	f	X_{cp}	d_i	d_i^2	Метрологические характеристики
0,883			-0,0092	0,000085	
0,889			-0,0032	0,000010	$P=95\%$; $t(P,f)=2,78$;
0,891	4	0,892	-0,0012	0,000001	$S^2=0,000049$; $S_{Xcp}=0,0031$;
0,897			0,0048	0,000023	$\Delta X=0,0195$; $\Delta X_{cp}=0,0087$;
0,901			0,0088	0,000077	$e=2,18$; $e_{cp}=0,97$

Как видно из таблицы 5, содержание флавоноидов в седативном сборе «Флегмен» колеблется в пределах 0,88-0,90%. Исходя из полученных данных, норма содержания флавоноидов в сборе установлена не менее 0,4%.

Изучение стабильности при хранении и разработка НД на сбор. Новый седативный сбор «Флегмен» состоит исключительно из местных официальных лекарственных растений, имеющих достаточный природный запас. Срок годности корней солодки голой составляет - 4 года, травы зопника Регеля и пустырника – по 3 года, а листьев мяты перечной - 2 года. С целью установления срока годности изучаемого сбора приготовили 5 лабораторных образцов препарата, упакованных согласно проекту ВФС в бумажные пакеты по 50 г и оставили для хранения в естественных условиях в сухом темном месте. Для исследуемых образцов сбора определяли числовые показатели, нормирующие его качество. Содержание флавоноидов определяли описанным выше спектрофотометрическим методом. Результаты товароведческого анализа 5 образцов сбора показали, что в течение 2-х лет содержание влаги и общей золы существенно не изменилось. Однако наблюдалось увеличение побуревших и почерневших частей растений, от 1,7 до 2,4%. Содержание флавоноидов уменьшилось с 0,80 - 0,90% до 0,74 - 0,78% за весь срок наблюдения, т.е. в течение 2-х лет наблюдений.

На основании данных товароведческого и химического анализов установлено, что сбор «Флегмен» при соблюдении условий хранения выдерживает испытание по содержанию действующих веществ (не менее 0,4% флавоноидов) в течение 2-х лет.

В результате проведенных фармакологических исследований выявлено,

что настой сбора «Флегмен» не обладает местнораздражающим, кумулятивным и аллергизирующим свойствами, не оказывает токсичного действия при длительном применении и, следовательно, относится к группе практически безвредных лекарственных средств. При введении настоя животным наблюдается угнетение ориентировочных рефлексов, что указывает на выраженное седативное действие сбора «Флегмен».

Определение влияния настоя «Флегмен» на спонтанную двигательную активность животных проводили сравнительно с препаратом Новопассит; при этом более высокую биологическую эффективность показал седативный сбор «Флегмен».

При изучении хронической токсичности настоя сбора «Флегмен», была установлена возможность его длительного приема в терапевтических дозах без развития побочных эффектов со стороны основных органов и систем организма. Настой седативного сбора «Флегмен» не вызывает гибели животных, не оказывает повреждающего влияния на общее состояние животных, их массу тела, клеточный состав периферической крови и гистоморфологическую картину внутренних органов.

Клинические исследования седативного сбора «Флегмен» были проведены в отделении неврологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз, а также на кафедрах ВОП-терапии с клинической аллергологией и пропедевтики внутренних болезней, гематологии, профессиональных заболеваний Ташкентской медицинской академии.

Базируясь на результатах 3-х клинических исследований, установлено, что препарат «Флегмен» – высокоэффективное лекарственное средство при всех указанных показаниях. Клиническими испытаниями установлена положительная клиническая эффективность и переносимость препарата «Флегмен» в качестве седативного средства.

Было подтверждено, что седативный сбор «Флегмен» наиболее эффективен при лечении больных с различными заболеваниями, сопровождающимися астено-невротическим синдромом и неврозами, что позволяет рекомендовать его для применения в практическом здравоохранении.

В приложении приведены сведения по обработке статистических данных, соответствующие акты по применению в практике результатов научной работы.

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработан новый седативный сбор «Флегмен» на основе растительного сырья местной флоры. Изучены основные биологически активные компоненты сбора- флавоноиды, сапонины и эфирное масло, а также элементный и аминокислотный составы сбора. На основании данных УФ - спектров спиртовых извлечений седативного сбора до и после

обработки различными реактивами разработан метод количественного определения флавоноидов.

2. На основании данных товароведческого и химических анализов исследуемого сбора разработаны нормы числовых показателей, определяющие доброкачественность сбора и характеристики его подлинности. Экспериментально установлены оптимальные сроки хранения сбора.

3. Результаты доклинических и клинических исследований седативного сбора «Флегмен» дают возможность рекомендовать его в качестве нового седативного средства при различных заболеваниях, связанных с возбуждением ЦНС (невроз, неврастения, мигрень, бессонница).

4. Разработана фармакопейная статья предприятия (ФС 42 Уз-2320-2015) на седативный сбор «Флегмен», утвержденная ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники». Сбор «Флегмен» зарегистрирован в качестве седативного препарата для медицинского применения (DV/M 00539/12/15).

5. ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз выдано 03-13-удостоверение от 21 июня 2013 года, на седативный сбор «Флегмен» 50 г, 100 г (полиэтиленовые пакетики, картонные коробки) для использования в медицинской практике. Внедрение седативного сбора «Флегмен» в производство ООО «SORB-ТЕН» позволит уменьшить импорт седативных препаратов.

6. В агентстве интеллектуальной собственности Республики Узбекистан седативному сбору «Флегмен» присвоен товарный знак «ФЛЕГМЕН», «FLEGMEN» от 26 апреля 2016 года МТН 635.

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

SIDAMETOVA ZAYNAB ENVEROVNA

STANDARDIZATION OF NEW SEDATIVE TEA «FLEGMEN»

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2017.3.PhD /Far18.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and education portal: www.ziyonet.uz.

Scientific advisor:

Olimov Nemat Kayumovich

doctor of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents:

Urmanova Flura Faridovna

doctor of pharmaceutical sciences, professor

Bobaev Isomiddin Davronovich

Doctor of Chemical sciences, Senior researcher

Leading organization:

«State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment»

Defense will take place on «____» 2018 at ____ at the meeting of the Scientific Council DSC.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Abstract of the dissertation is distributed on «____» 2018.

(Protocol at the register №____ dated «____» 2018).

I.I. Alimjanov

Chairman of scientific council on
conferment of scientific degree,
doctor of medical sciences, professor

Yo.S. Karieva

Scientific secretary of the scientific Council
on conferment of scientific degree,
doctor of pharmacy, professor

S.N.Aminov

Chairman of scientific seminar at scientific
council on conferment of scientific degree,
doctor of chemical sciences, professor

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

The purpose of the research work is to create a new sedative polyherbal tea "Flegmen" on the basis of local plant raw materials, to apply it in medical practice, to develop the quality standards and standardization methods for the drug.

The object of the research work was a sedative polyherbal tea "Flegmen" made of *Phlomis Regelii M. Pop.* and *Leonurus turkestanicus L* herbs, *Glycyrrhiza glabra* root, and *Menhta piperita L.* leaves.

Scientific novelty of research work in the following:

for the first time the composition of a sedative polyherbal tea "Flegmen" created on the basis of medicinal plants growing in Uzbekistan was developed;

the rational composition of a sedative polyherbal tea was found, morphological-anatomic diagnostic signs were indicated, and the chemical composition and quantitative characteristics of medicinal plants of a sedative polyherbal tea was determined;

methods for quality control and standardization of the drug "Flegmen" were developed;

numerical indicators determining the quality of the polyherbal tea and characterizing its identity were determined, shelf life of the polyherbal tea was established through studying its stability by natural storage method;

the specific activity and pharmaco-toxicological properties of the original drug have been proven.

Implementation of the research results. According to the results of the scientific research on the development of quality control and standardization methods of a sedative polyherbal tea "Flegmen":

the sedative polyherbal tea "Flegmen" 50g, 100g (in polyethylene bags, cardboard boxes) was permitted by the State Unitary Enterprise (SUE) "The State center for Examination and Standardization of Drugs, Medical Items and Medical Equipment" of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for use in medical practice (certificate 03-13 from 21.06.2015). As a result, the possibility of application of the developed drug to treat neurological diseases appeared.

a sedative drug "Flegmen" was registered ("FLEGMEN" № DV / M 00539/12/15) by the SUE "The State center for Examination and Standardization of Drugs, Medical Items and Medical Equipment" of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Approval of this normative document allowed producing the economically efficient drug based on local medicinal raw materials;

the pharmacopoeia article of enterprises (PhAE 42 Uz-2320-2015) is confirmed for the sedative polyherbal tea "Flegmen"; the production of the sedative polyherbal tea "Flegmen" has been launched in "SORB-TEH" LLC (certificate 29 from 23.12.2015). As a result, production of the drug will reduce the import of sedative drugs.

Volume and structure of dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, a list of references, and annexes. The volume of dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Сидаметова З.Э, Ганиев А.К. Некоторые аспекты стандартизации седативного сбора «Флегмен» //Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2006. – № 1-2. – С. 38-39.
2. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К. Количественное определение биологически активных веществ седативного сбора «Флегмен» // Фармацевтический журнал. – Ташкент. – 2006. – № 4. – С. 32-36.
3. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К. Аминокислотный состав седативного сбора «Флегмен» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2007. – № 2. – С. 22-24.
4. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К. К изучению элементного состава седативного сбора «Флегмен» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2007. – № 3. – С. 45-47.
5. Сидаметова З.Э., **Алиев Х.У.**, Ганиев А.К. Изучение фармакологической активности седативного сбора «Флегмен» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2007. – № 1. – С. 75-77.
6. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К., Олимов Н.К., Усмонов У.Х. Морфолого-анатомические особенности седативного сбора «Флегмен» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2014. – № 4. – С. 23-27.
7. Сидаметова З.Э. Изучение компонентов эфирного масла седативного сбора «Флегмен» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2015. – № 3. – С. 26-29.
8. Сидаметова З.Э., Тухтаева А.М., Туляганова Д.К. Результаты клинических испытаний нового препарата «Флегмен» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2015. – № 3. – С. 77-81.
9. Сидаметова З.Э., Олимов Н.К., Туляганова Д.К. Интерпретация результатов клинических испытаний препарата «Флегмен» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2015. – №4. – С. 120-129.
10. Олимов Н.К., Сидаметова З.Э. Установление норм качества седативного сбора «Флегмен» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2016. – № 3. – С. 47-50.
11. Olimov N.K., Sidametova Z.E. and Abdullaev B.Sh. Sedative properties of the drug "Flegmen" on the basis of clinical-pharmacological tests // World Journal of Pharmaceutical Sciences. Published by Atom and Cell Publishers.- India, 2016; Vol. 4. № 4.-P.1-8. (№12. Index Copernicus., ICV- 83.16).

I бўлим (Пчасть; part II)

12. Olimov N.K., Sidametova Z.E. Pharmacological and Experimental Study of the Sedative Drug «Flegmen»// Journal of Life Sciences Research. Asian Online Journal Publishing Group. Asian.- 2016; Vol. 3. №3.- P.34-39.
13. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К. К исследованию биологически активных веществ седативного сбора «Флегмен» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2005. – С. 127-128.
14. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К. Изучение аминокислотного состава и минеральных веществ седативного сбора «Флегмен» // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2007. – С. 175-176.
15. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К. Стандартизация седативного сбора и его препаратов // Тошкент Педиатрия Тиббиет институти «Ўзбекистон тиббиёти тараққиётида олима аёлларнинг ўрни». – Ташкент, 2007. – С. 159-160.
16. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К. Изучение стабильности при хранении растительного сбора «Флегмен» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2008. – С. 305-306.
17. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К. Изучение аллергизирующего действия седативного сбора «Флегмен» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2009. – С. 335.
18. Сидаметова З.Э., Ганиев А.К. Результаты стандартизации отечественного сбора «Флегмен» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2009. – С. 214-215.
19. Сидаметова З.Э., Алиев Х.У., Ганиев А.К. Фармакологические свойства настоя «Флегмен» при длительном применении // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2010. – С. 368.
20. Олимов Н.К. Сидаметова З.Э. Лекарственный сбор «Флегмен» местной флоры // Материалы I международной научно-практической конференции. - Харьков, 2017. – С. 214-218.
21. Олимов Н.К. Сидаметова З.Э. Седативный сбор «Флегмен» // Материалы I международной научно-практической конференции. – Харьков, 2017. – С. 242-243.

Автореферат «Farmatsevtica jurnalı» да таҳририятидан
таҳрирдан ўтказилди.
(21.06.2018 йил)

Босишга рухсат этилди: 19.06.2018 йил
Бичими 84x60 $1/16$ “Times New Roman” гарнитураси рақами босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи 2,75. Адади 100. Буюртма № 20.

“ҮЗР Фанлар академияси Асосий кутубхонаси” босмахонасида чоп этилди.
100170, Тошкент, Зиёлилар күчаси, 13-үй