

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқида
УДК 615.453.64:547.9:582.89

РАХМАТУЛЛАЕВА Мавжуда Маматоировна

ГЛИКОРАЗМУЛИННИ СТАНДАРТЛАШ ВА СИФАТ НАЗОРАТИ
УСУЛЛАРИНИ ЯРАТИШ

15.00.02 - ФАРМАЦЕВТИК КИМЁ ВА ФАРМАКОГНОЗИЯ

Фармацевтика фанлари номзоди
илмий даражасини олиш учун диссертация

АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2007

Диссертация Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги
Тошкент фармацевтика институтида бажарилди

Илмий раҳбар: Кимё фанлари доктори, профессор
Аминов Собиржон Ниғматович

Расмий оппонентлар: кимё фанлари доктори, проф.
Азизов Умархон Мухтарович
фармацевтика фанлари номзоди, доцент
Ғаниев Абдимўмин Қаҳҳорович

Етакчи ташкилот: акад С.Ю. Юнусов номли ЎзР ФА Ўсимлик моддалари
кимёси институти

Ҳимоя Тошкент фармацевтика институти хузуридаги Д 087.12.01
рақамли кенгашининг 2007 йил «_____» _____ соат 13⁰⁰ да ўтадиган
мажлисида бўлади. Манзил: Тошкент ш., Ойбек кўчаси 45 уй.

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти кутубхонасида
танишиш мумкин.

Автореферат 2007 йил «_____» _____ да тарқатилди.

Д 087.12.01 ихтисослашган
кенгаш илмий котиби,
фармацевтика фанлари доктори, профессор

М.А. Тожиев

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Ишнинг долзарблиги. Ўзбекистон Республикасининг долзарб вазифаларидан бири Республика аҳолисини ва даволаш – профилактика муассасаларини самарали, арзон дори препаратлари билан таъминлашдир. Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамаси қарори билан тасдиқланган Соғлиқни сақлаш тизимидаги фармацевтика секторини ислоҳ қилиш концепциясида Ватанимиз фармацевтика саноатини тараққий эттириш ва маҳаллий хом ашёлар асосида дори воситалари яратиш устувор йўналишлардан бири сифатида таъкидланган.

Бу вазифаларни бажаришда Ўзбекистон Республикаси Президенти И. А. Каримовнинг 14 июл 2006 йилдаги ПП - 416 сонли «Дори воситаларини ва тиббиёт ашёларини маҳаллий ишлаб чиқарувчиларни қўллаб қувватлаш ҳақида»ги қарори муҳим воқеа бўлди. Юқорида қайд этилган хужжатлар маҳаллий хом ашёлар – мумиё ва родиола илдизпоя ва илдизлари асосида иммуностимулятор ва гипогликемик дори воситалари ишлаб чиқариш ва уни тиббиёт амалиётига қўллаш долзарб вазифа эканлигини кўрсатади. Мазкур диссертация иши ушбу вазифаларни ҳал этишга йўналтирилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мумиё табиий даволовчи восита сифатида Ҳиндистон, Покистон, Афғонистон, Непал, Россия федерациясида, шу қаторда МДХ мамлакатларида кенг қўлланилади. ЎЗР ССВ ҳузуридаги Дори воситаларини ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси тавсияси асосида илк бор мумиё субстанцияси ва таблеткаси клиник синовдан ўтказилиб, уларга дастлаб вақтинча фармакопоя мақолалари (ВФМ 42 Ўз-0210-98; ВФМ 42 Ўз-0211-98), сўнгра фармакопоя мақолалари (ФМ 42 Ўз-0210-02; ФМ 42 Ўз-0211-02) тасдиқланди ва 2007 йилда улар қайта тасдиқланди (ФМ 42 Ўз-0210-07; ФМ 42 Ўз-0211-07). 2006 йилда мумиё асил - 0.15 капсуласи учун корхона фармакопоя мақоласи (КФМ Ўз-1906607-0963-2006) тасдиқланди. Мумиё таблеткасини ва капсуласини ишлаб чиқариш «Ўзхимфарм» ва «Remedy» корхоналарида ўзлаштирилди. Мумиёнинг кимёвий таркибини, субстанцияси ва дори шакллариини стандартлаш бўйича ўтказилган изланишлар натижалари асосида Фролова Л.Н. ва Салиева Л. М. номзодлик, Исупов С.Д. докторлик диссертацияларини ҳимоя қилишган.

Семенов родиоласининг илдизпоя ва илдизларининг актив компонентларини ажратиб олиш ва кимёвий таркибини аниқлаш, ҳамда улар асосида дори препаратларини яратиш бўйича Холматов Х.Х., Кулиев З.А., Ким Кван Хи., Матамарова К.И., Ахмедов У.А., Кулиев Р.З. шуғулланганлар; учта номзодлик ва битта докторлик диссертациялари ёқланган. Патент ва илмий техник ахборотлар, назарий ва тажриба маълумотларини умумлаштириш натижалари, мумиё ва родиола илдизпоя ва илдизлари юқори самарали иммуностимулятор ва гипогликемик дори воситалари манбаи бўла олишини кўрсатди.

Диссертация ишининг илмий изланишлар режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент фармацевтика институтининг “Дори воситалари олиш учун маҳаллий хом ашёларни қўллаб дисперс системалар ва координацион бирикмалар олиш, уларни модификациялаш ва коллоид кимёвий хоссаларини ўрганиш” (давлат қайд рақами 01.200009726) мавзудаги режаси; Давлат буюртмаси бўйича “Стандартланган мумиё субстанцияси асосида препаратлар олиш технологиясини ўзлаштириш” (339 сонли ЎзР ФТҚ қарори) И-01-73 контракти, шунингдек ЎзР ФАнинг фундаментал тадқиқотларни қўллаб қувватлаш фонди бўйича: (давлат қайд рақами 14906.0.101.2006 – 31.12.2008) «Нормал ва иммун танқислик ҳолатида табиий маҳаллий хом ашё асосида олинган янги иммунномодулятор воситаларини иммунитет тизимига таъсир механизмини ўрганиш» режаларига мос тарзда бажарилган.

Изланишнинг мақсади ва вазифалари. Маҳаллий хом ашёлар – мумиё ва Семенов родиоласининг илдизпоя ва илдизлари (*Rhodiola Semenovii* A. Boriss, *Clementsia* тури) асосида олинган иммуностимулятор ва гипогликемик дори воситаси ва унинг дори турини яратиш, улар учун сифат назорати ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш ҳамда соғлиқни сақлаш амалиётида қўллашга тавсия этиш.

Қўйилган мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар ҳал этилди:

- мумиё ва Семенов родиоласи илдизпоя ва илдизлари (РИИ) нинг замонавий ҳолатига оид илмий манбаъларни таҳлил қилиб, улар асосида қондаги қанд миқдорини пасайтирувчи ва иммуностимулятор дори воситаси яратишни мақсадга мувофиқ эканлигини асослаш;
- маҳаллий табиий хом ашёлар мумиё ва Семенов РИИ асосида гипогликемик ва иммуностимулятор дори воситаси субстанцияси ва мўътадил дори тури яратишнинг шароитини ишлаб чиқиш;
- шартли равишда “Гликоразмулин” деб номланган дори воситасининг кимёвий таркибини ўрганиш;
- Семенов РИИ таркибидаги биологик фаол моддалардан бири - салидрозидни ажратиб олиш, ўрганиш ҳамда гликоразмулин ва унинг дори турини стандартлаш учун стандарт намуна сифатида қўллаш;
- гликоразмулинни гипогликемик, иммуностимуляторлик активлиги ҳамда заҳарлилиги, тератогенлик ва эмбриотоксик хоссаларини ўрганиш;
- салидрозид стандарти, гликоразмулин субстанцияси ва унинг капсула дори тури учун вақтинчалик фармакопея мақоласи (ВФМ) лойиҳаларини тузиш ва Ўзбекистон Соғлиқни сақлаш вазирлиги таркибидаги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси»га тасдиқлаш учун тақдим этиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқот объектлари сифатида, тозаланган мумиё (ФМ 42 Уз -0210-07), 2001-2003 йилда тайёрланган Семенов родиоласи (*Rhodiola Semenovii* A. Boriss, *Clementsia* тури) илдиз ва

илдизпояси, салидрозид стандарти, гликоразмулин субстанцияси, 0.1-гликоразмулин капсуласи қўлланилди.

Гликоразмулиннинг ва унинг дори шакли – гликоразмулин - 0,1 капсуласининг мўътадил таркибини аниқлаш, шунингдек уларни стандартлаш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш билан боғлиқ масалаларни ҳал этиш изланиш предмети бўлди.

Тадқиқот усуллари. Изланишларда хроматография (адсорбцион, юпқа катламли, юқори самарали суюқлик - ЮССХ, газ-суюқлик хроматографияси), спектрофотометрия (ИК, УБ, ПМР, эмиссион ва атом-адсорбцион), перманганотометрия, гравиметрия, термик таҳлил усулларидан фойдаланилди.

Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар:

- Гликоразмулин субстанцияси ва унинг дори шаклини олиш технологияси;
- Гликоразмулинни олишда пуркаш усулида қуритиш технологиясини қўллаш;
- Семенов родиоласи илдизпоя ва илдизидан салидрозид стандартини ажратиб олиш ва идентификациялаш;
- Гликоразмулин субстанцияси ва капсуласини стандартлаш усуллари;
- Гликоразмулинни фармакологик ўрганиш натижалари;
- Гликоразмулин субстанцияси ва капсуласини сақланиш муддатини аниқлаш натижалари.

Ишнинг илмий янгилиги.

- Биринчи марта гипогликемик ва иммуностимуляторлик хоссага эга бўлган оргинал дори восита “Гликоразмулин” ва унинг дори шакли бўлган “0.1- гликоразмулин капсуласи”нинг таркиби, технологияси ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилди;
- Гликоразмулинни физик - кимёвий, технологик хоссалари ўрганилди ва унинг дастлабки моддалардан фарқли томонлари кўрсатилди;
- Гликоразмулиннинг ёғ-, гумин- ва аминокислотали, флавоногликозидли ва элемент таркиби аниқланди;
- Биринчи марта Семенов родиоласи илдизпоя ва илдизидан салидрозид стандартини ажратиб олинди, унинг физик - кимёвий хоссаси, ПМР, ЮССХ ва элемент таркиби ўрганилди; салидрозид стандартидан гликоразмулин ва унинг дори шаклини стандартлашда фойдаланилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Биринчи марта маҳаллий табиий хом ашёлардан гипогликемик ва иммуностимуляторлик хоссага эга “Гликоразмулин” дори воситаси олинди; унинг Фармакология қўмитаси талаблари асосида клиникагача бўлган синовлари тугатилди. Гликоразмулин субстанцияси ҳамда унинг дори шакли ва салидрозид стандартини учун вақтинчалик фармакопоя мақоласи яратилди. Лаборатория - технологик регламентлари тузилиб, клиник синовларга рухсат

олиш ва тасдиқлаш учун Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига топширилди (21.11.06 даги 29101 № 778 сонли хат).

Натижаларнинг амалга оширилиши.

Изланишлар натижалари асосида иммуностимуляторли ва гипогликемик хоссага эга “Гликоразмулин” воситаси яратилди, унинг дори шакли (гликоразмулин капсула)нинг технологияси ишлаб чиқилди. Хом ашёдан салидрозид стандарт намунаси ажратиб олинди; гликоразмулин субстанцияси, унинг дори шакли ва салидрозид стандарт намунаси учун ВФМ ларининг лойиҳалари ишлаб чиқилди. “Remedy” ҚҚси гликоразмулин – 0,1 капсуласини ишлаб чиқариш учун розилик билдирди (28.08.2007 й. даги 527 сонли хат).

Ишнинг апробацияси. Олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари ва диссертация ишининг асосий мазмуни қуйидаги илмий анжуманларда муҳокама қилинган;

- «Наука соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація» III Халқаро илмий амалий анжуманда (Харков, 2003).
- «Человек и лекарство» XI, XIII, XIV Россия миллий конгрессларида (Москва 2004, 2006 ва 2007йй);
- Академик С.Ю. Юнусов хотирасига бағишланган ёш олимларнинг Республика анжуманда (Тошкент, 2005).
- “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги илмий – амалий анжуманда (Ташкент, 2005).
- Проф. Р.Л. Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган “Табиий хом ашёлар асосида дори воситалари олиш, ўрганиш ва қўллашдаги янги ютуқлар” анжуманда (Тошкент, 2006).
- Тошкент фармацевтика институтининг 70 йиллигига бағишланган “Интеграция образования, науки и производства в фармации” анжуманда (Тошкент, 2007).
- «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» II Халқаро илмий анжуманда (Алматы, 2007)

Натижаларнинг чоп этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 9 та илмий мақола, 8 та тезис чоп этилган ва патент олиш учун ЎзР Давлат Патент идорасига буюртма материаллари тақдим этилган (№ IAP 20070327).

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация 133 саҳифа компьютер матнда баён этилган бўлиб, кириш, адабиётлар шарҳи, 3 бобдан иборат изланишнинг тажриба қисми ва натижалар муҳокамасидан, шунингдек умумий хулосалар, адабиётлар ва маълумот манбаълари рўйхати ҳамда иловадан иборат. Иловада қатор расмий хужжатлар келтирилган. Адабиётлар рўйхати 165 манбаларни ўз ичига олади.

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги асослаб берилган, изланишнинг мақсади ва вазифалари, шунингдек ҳимояга олиб чиқиладиган

асосий натижалар аниқ кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги, амалий аҳамияти таъкидланган.

Диссертациянинг биринчи боби мумиё ҳамда родиола илдизпоя ва илдизларининг кимёвий таркиби ва биологик фаоллигини таҳлил қилишга, ҳамда улар асосидаги дори препаратлари ҳақидаги маълумотларга бағишланади.

Аналитик таҳлилда келтирилган адабиётларни системага солиш ва умумлаштириш изланишнинг мақсади ва вазифаларини янада аниқлаштириш имконини берди. Шулардан келиб чиқиб, иммуностимуляторлик ва гипогликемик хоссага эга бўлган дори воситасининг субстанцияси, дори шаклини яратиш, уларни сифат таҳлил усуллари ишлаб чиқиш ва стандартлаш мақсад килиб қўйилди.

Иккинчи бобда изланиш объектлари ҳақида маълумотлар, қўлланилган асбоблар, услублар ҳамда ишнинг тажриба қисми келтирилган. Шунингдек Семенов родиоласи илдизпоя ва илдиздан ажратиб олинган салидрозид стандарт намунасининг ИҚ-, ПМР- спектрларининг ва ЮССХсининг муҳокамаси баён этилган. Учинчи бобда олинган гликоразмулин ва унинг хом ашёлари таркибидаги биологик фаол моддаларни аниқлаш, идентификациялаш, миқдорини қиёсий аниқлашдаги тажриба натижалари муҳокама қилинган.

Тўртинчи бобда гликоразмулиннинг ўткир захарлилиги, тератогенлик, эмбриотоксик ва фармакологик фаоллигини ўрганиш натижалари келтирилган.

Иловада 3 та ВФМ сининг лойihalари, гликоразмулинни фармакологик, токсикологик ва анатомик текширув ҳисоботлари ва далолатномалари тақдим этилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ МАЗМУНИ

Тадқиқот объекти. Тозаланган мумиё, Семенов родиоласи илдизпоя ва илдизлари, гликоразмулин, гликоразмулин капсуласи, салидрозид стандарт намунаси.

Гликоразмулин субстанциясининг олиниши.

Гликоразмулиннинг мўътадил таркибини Семенов РИИ ва мумиёни иммуностимуляторлик ва гипогликемик восита сифатида ишлатилиши тўғрисидаги маълумот манбаълари, адабиётларни таҳлил қилиш ҳамда Семенов РИИ қуруқ экстрактини ва мумиёни ҳар хил нисбатларда олиб фармакологик текширувлар натижалари асосида ишлаб чиқилди (жадв.1). Жадвалдан кўришиб турибдики, фармакологик текширувлар Гликоразмулин деб номланган №3 таркибли экстракт кам захарли ва организмга кўшимча таъсири бўлмагани ҳолда гипогликемик таъсир билан бирга кучли иммуностимуляторлик фаолигига ҳам эга экан.

Гликоразмулиннинг гипогликемик фаоллигига Семенов РИИ ва мумиё нисбатларининг таъсири.

№	Ўрганилган восита	Нисбат		Аллоксан диабетда қондаги қанд миқдorigа таъсири, моль/л, %	
				Енгил холат, 20 кун препарат юборилгандан сўнг	Ўрта оғир холат, 20 кун препарат юборилгандан сўнг
1	Физиологик эритма, 1 мл	-	-	100%	100%
2	Семенов родиоласи илдиэпоя ва илдизи экстракти	100	-	72.6 / 27.4	78.6 / 21.4
3	Гликораэмулин	90	10	64.5 / 35.5	61.1 / 38.9
4	Семенов родиоласи илдиэпоя ва илдизи, тоэаланган мумиё, %	50	50	81.2 / 18.8	78.3 / 21.7
5	Семенов родиоласи илдиэпоя ва илдизи, тоэаланган мумиё, %	10	90	76.4 / 23.6	85.9 / 14.1
6	Тоэаланган мумиё, %	-	100	82.6 / 17.4	80.8 / 19.2

1 – жадвалда келтирилганлардан кўриниб турибдики, 9:1 нисбатда олинган гликоразмулин енгил ва ўртача оғирликдаги диабет касаллигида қондаги қанд миқдорини мос равишда 35.5 % ва 38.9 % камайтирган. Буни ҳисобга олиб гликоразмулинни янги юқори самарали четдан келтирилувчи дориларнинг ўрнини босувчи дори восита сифатида таклиф этилди. Кейинги изланишлар гликоразмулин субстанцияси ва унинг дори шакли - гликоразмулин 0,1 капсуласини тиббиётга қўллаш мақсадида кимёвий таркибини ўрганиш ва стандартлашга йўналтирилди.

Гликораэмулинни олиш технологияси. 3.5 кг майдаланган Семенов РИИ ва 0.42 кг тоэаланган мумиё тарозида тортиб олинди. Аралаштиргич, совутгич билан жиҳозланган реакторга солинди ва устига 30 л тоэаланган сув қуйилди.

Аралашма қайнагунча қиздирилди ва 1 соат давомида қайнатилди; сўнгра шу реакторга тортиб олинган мумиё (0.42 кг) солинди ва 2 соат давомида яна қайнатилди. Аралашма хона ҳароратигача совутилиб, вакуум нутч филтёр орқали филтёрланди. Филтратларни қўшиб “Simax” вакуум хайдаш асбобида 90% ли концентрат қолгунча хайдалди. Қуюқ масса Anhydro №2 кичик ҳажмли пуркаш қуритгичи асбобида қуритилди. Натижада 39 % унум билан кристалл ҳолидаги кукун олинди. Уни шартли равишда “Гликораэмулин” деб аталди. Гликораэмулин тўқ жигаррангли,

ёқимли хидли кукун бўлиб, таҳирроқ, буриштирувчи таъми бор, тешикчаларининг диаметри 0.3 мм элакдан ўтади. Иссиқ сувда яхши эрийди, 95 % ли спиртда кам эрийди, ацетонда деярли эримади.

Гликоразмулин - 0,1 капсуласининг технологияси.

Биринчи босқичда XI ДФ талаблари асосида гликоразмулин кукунининг технологик кўрсаткичлари ўрганилди. Ёрдамчи моддалар сифатида аэросил, крахмал, магний стеарат ишлатилди; 2 - жадвалда бир нечта серияда тайёрланган массалар келтирилди.

2 – жадвал

Гликоразмулина капсуласи - 0.1 таркибини тайёрлаш

Ингредиентлар	таркиб, г			
	1 серия	2 серия	3 серия	4 серия
Гликоразмулин	0.10000	0.09900	0.11000	0.10000
Аэросил	0.00020	0.00020	0.00012	0.00017
Крахмал	0.09800	0.09810	0.10610	0.10706
Стеарат магний	0.00180	0.00190	0.00196	0.00170
Ўртача оғирлик	0.20000	0.19920	0.21818	0.20893

Гликоразмулин, аэросил, крахмал ва магний стеаратлар жадвалда келтирилган нисбатларда олиниб аралаштирилди ва улар билан оқ ёки бошқа рангли №2 ўлчамли капсулалар тўлдирди.

Капсулалар XI ДФ талабларига биноан таҳлил қилинди. Таҳлил натижалари 3 – жадвалда келтирилди.

3 – жадвал

Гликоразмулин капсуласининг сифат таҳлили.

Технологик кўрсаткичлар	Серия			
	1	2	3	4
Ўртача оғирлик г, билан четланиш, %	0.2000±8.5	0.2000±9.5	0.2000±9.2	0.2000±7.5
Дозалар бир хиллиги, %	0.2000±3.5	0.2000±4.6	0.2000±3.8	0.2000±4.1
Парчаланиш, дақ.	12.0	12.2	13.0.	14.0
Эриш, %	80.0	75.10	85.5	80.0

Тўртта сериядаги гликоразмулин капсуласи қуйидаги кўринишда: оқ рангли қаттиқ желатина капсулалари. Капсулалар бошқа рангда ҳам бўлиши мумкин, ўлчами “2” улар оч жигаррангдан то тўқ жигарранг тусга эга, хушбўй хидли, таҳирроқ мазага эга кукун билан тўлдирилган.

Гликоразмулиннинг кимёвий таркибини ўрганиш. Гликоразмулин хом ашёлари таркибида флавоноидлар, ошловчи моддалар, макро- ва микро

элементлар, органик, гумин, ёғ- ва аминокислоталар ҳамда стероид бирикмалар бор.

Чинлигини аниқлаш. Гликоразмулин чинлигини аниқлаш учун ИҚ-спектроскопия усули ва сифат реакцияларини қўлладик.

ИҚ - спектрида 3426, 2924, 2855 см⁻¹ ларда гидроксил; 1621 см⁻¹ бензол халқасига хос валент тебранишлари ютилиш максимумлари; 1449, 1384 см⁻¹ да метил ва метилен гуруҳига хос деформацион тебраниш максимумлари кузатилди. Бундан ташқари 1231, 1143, 1035 см⁻¹ (– С-О –) эфир груҳига хос ютилиш соҳалари мавжуд.

Шундай қилиб, гликоразмулиннинг ИҚ- спектридаги ўзига хос ютилиш соҳалари бўйича ҳам унинг чинлигини аниқлаш мумкин.

Гликоразмулин эритмаси хроматограммидаги (4 расм) ютилиш чўққиси салидрозид стандарт намунаси ютилиш чўққисининг ажралиб чиқиш вақти 3.793 дақиқага мос келиши керак.

Ошловчи моддаларнинг борлигини аниқлаш учун 0,1 г майдаланган гликоразмулинни 10 мл сувда 2-3 минут давомида қайнатилди. Аралашмани совутиб филтрланди; 1 мл фильтратга 2-3 томчи темираммонийли аччиқтош эритмасидан томизилди. Қорамтир яшил ранг пайдо бўлиши ошловчи моддаларнинг борлигини кўрсатди.

Эритманинг тиниқлиги ва ранги. 0,1 % сувли эритманинг тиниқлиги ва ранги XI – ДФ (1 қ. 194.198 б.) келтирилган усуллар орқали аниқланди, эритмасининг тиниқлиги лойқаланиш эталони №1а дан ортмаслиги лозим; ранги эса ранг эталони №7 а дан ортмаслиги; 0.1 % эритманинг рН қиймати 5-7 атрофида бўлиши керак (XI ДФ, I қ., 113 б.)

Қуриши борасида масса йўқолиши. Учувчан моддаларнинг миқдори ДФ талаблари бўйича аниқланиб, улар 5 % дан ошмаслиги кераклиги белгиланди (ДФ XI, I қисм, 176 б.)

Сульфат кули ва оғир металллар. Тажриба натижалари бўйича препарат таркибида сульфат кули 13 % дан кўп бўлмаслиги (ДФ XI, I қисм, 172 б.), сульфат кули аниқлангандан сўнг тайёрланган эритмасидаги оғир металлларнинг миқдори эса 0.001 % дан кўп эмаслигини кўрсатди (ДФ XI, II қисм, 2 б.)

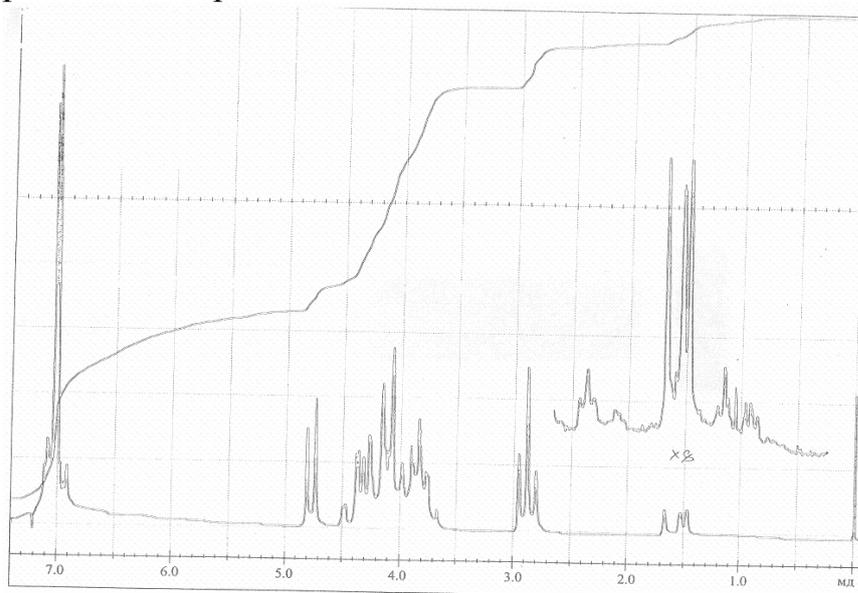
Салидрозидни ажратиб олиш ва идентификациялаш

2.2 кг майдаланган Семенов родиоласи илдизпоя ва илдизларини 96 % - ли этанол билан 6 марта экстракция қилинди. Экстрактларни қўшиб, вакуум-буғлатгич аппаратида 50-55⁰ С ҳароратда спирт ҳайдаб олинди. Қолган қуюқ экстрактни дистилланган сув билан 1:3 нисбатда суюлтирилди. Этилацетат ва н - бутанол билан экстракция қилиб, қутблилиқ бўйича фракцияларга ажратилди. Бунинг натижасида 128,0 г кам қутбланган, 58,0 г ўртача қутбланган, 800 г қутбланган махсулотлар олинди. Бу йиғиндилар ажратиб олингандан сўнг бутанолли қолдиқни сув ҳоммонида чинни косачада аралаштирилган ҳолда буғлатилди. Сув буғлатилгандан сўнг 43 г оч жигаррангли юқори молекуляр проантоцианидинлар йиғиндиси олинди.

Алоҳида тоза бирикмаларни ажратиш. 43 г бутанолли ажратмани 43 г силикагель билан аралаштириб, силикагель микрокристаллари билан тўлдирилган колонкага жойланди ($h = 130\text{см}$; $d = 45$; 1600 г) ва хлороформ-этанол (10:1, 8:1, 6:1, 4:1,2:1, 1:2,1:4,1:6,1:8) аралашмалари билан элюирлаб, 100 млдан фракциялар ажратиб олинди.

Фракцияларнинг таркибини бирҳиллиги юпқа қатламли хроматография усулида текшириб борилди. Бунинг учун адсорбент сифатида силикагель, эритувчи системаси сифатида хлороформ-этанол (10:1); хлороформ – ацетон (10:3), хлороформ – метанол (10:1), хлороформ - этилацетат (10:3) ишлатилди. Бир ҳил бирикмали фракцияларни қўшиб, эритувчиси ҳайдалди ва қуритилди. Улар ичидан 192-199 фракцияларни қўшиб, эритувчиси ҳайдалаши натижасида 1.200 г эриш ҳарорати $T_{\text{эриш}} = 164^{\circ}\text{C}$ бўлган сарғимтир оқ кукун – салидрозид ажратиб олинди.

Салидрозидни спектрал таҳлил усулларда ўрганиш. Салидрозиднинг дейтерийланган пиридин муҳитида олинган протон магнит резонанс (ПМР) спектри 1 – расмда келтирилган.



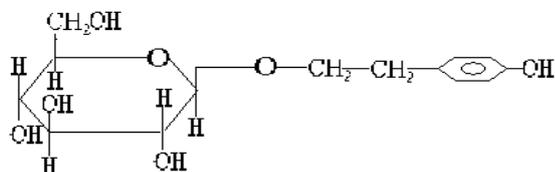
Расм 1. Салидрозид стандарт намунасининг ПМР спектри.

Расмдан кўриниб турибдики, дейтерийланган пиридин муҳитида олинган протонли магнит резонанси қуйидаги резонанс чизикларини сақлайди: метилен гуруҳини бир ёғида 2.87 миллион улушида (м.у.) – дублет дублетда ($^3J = 7.5$ Гц) – $\text{CH}_2 - \text{Ar}$, 3.85 м.у. – дублет дублетда ($^3J = 7.5$ Гц) – $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Ar}$, 3.8 – 4.5 м.у. – мультиплет в 6 та Н – протонини углевод қолдиғида сақлайди, 4.62 м.у. – аномер протонда ($^3J = 8.5$ Гц) и 6.85 – 7.15 м.у. иккита дублетда $^3J = 9.0$ Гц – 4 НAr сақлайди. Ушбу резонанс чизикларининг мавжудлиги ўрганилаётган намуна салидрозид эканлигидан далолат беради.

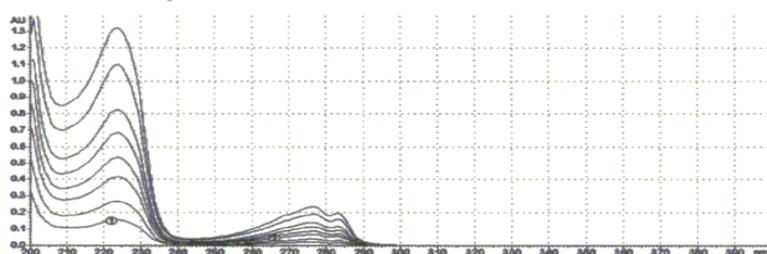
Салидрозиднинг КВr таблеткаларида $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ диапазонида олинган ИҚ – спектрида $1025, 1075 \text{ см}^{-1}$ да пиранозидга; 899.72 см^{-1} (β -

гликозидга; 1517.25 , 614.35 см^{-1} ларда бензол халқасига, $1244,31 \text{ см}^{-1}$ фенол гидроксигига хос ютилишлар кузатилди.

ИҚ – спектридаги ютилиш соҳалари ушбу структурага эга салидрозидга хос ютилишлардир:



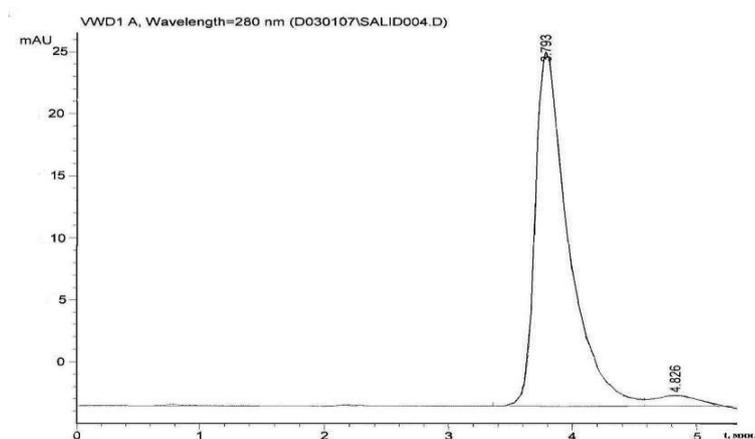
Салидрозиднинг 0.05% спиртли эритмасининг УБ спектри Agilent 8453 спектрофотометрида $200 - 400 \text{ нм}$ тўлқин узунликлариди олинди. Унда $224 \pm 2 \text{ нм}$, $278 \pm 2 \text{ нм}$ тўлқин узунликларда максимумлар, $210 \pm 2 \text{ нм}$ $245 \pm 2 \text{ нм}$ ларда минимумлар кузатилади (2-расм).



2- расм. β - D – глюкопиранозид - β - (p – оксифенил) – этанол (салидрозид)нинг УФ спектри

УФ спектроскопия усулида салидрозиднинг миқдорини аниқлаш учун оптик зичликнинг этанолдаги салидрозид концентрациясига боғлиқлик калибрланган график тузилди. Графикда эритмадаги салидрозид концентрациясини 9.76 дан $48,8 \text{ мкг/мл}$ гача оширилганда тўғри чизиқли боғланиш мавжудлиги кузатилди. Бунда, моляр ва солиштирма ютилиш кўрсаткичи мос равишда $8359,3$ ва $278,66$ бирликни ташкил этди.

Юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) усулида стандарт намуна таркибидаги салидрозид $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$ миқдорини куруқ моддага нисбатан аниқланганда 95% дан кам эмаслиги тасдиқланди (3 – расм).



3 - расм . Салидрозид стандарт намунасининг ЮССХ

Салидрозиднинг элемент таҳлили Прегль усули бўйича аниқланди:
Топилди, %: 56,11; 56,37; Н 6,88; 6,31. Ҳисобланди, %: С 56,99; Н 6,71

Гликоразмулин субстанцияси ва капсуласи таркибидаги салидрозидни ЮССХ усули билан аниқлаш.

Салидрозид - иммуностимулятор ва гипогликемик таъсирга эга бўлган гликоразмулиннинг ва унинг 0,1 г капсула дори шаклининг фаол компонентиدير.

ЮССХ учун кўзгалувчи фаза сифатида 10:90 нисбатида олинган метанол: ацетатли буфер (рН=5,5) аралашмаси ишлатилди. Таҳлил 1100 модели “Agilent technologies” фирмасининг ўзгарувчан тўлқин узунликли УБ детектор ва изократик насос билан жиҳозланган суюқлик хроматографида олиб борилди. Натижалар «Chemstation 3D» программасида ҳисобланди.

100 мг (аниқ тортма) майдаланган гликоразмулин кукуни (ёки 100 мг гликоразмулинга эквивалент бўлган капсула кукуни) 100 мл ўлчов колбасига солинди ва устига 80 мл кўзгалуви фаза қуйиб, 15 дақ. давомида аралаштирилди, аралашма ҳажми кўзгалуви фаза билан белгигача келтирилди. Аралашма қоғоз фильтр орқали филтрланди; 5 мл филтратни 50 мл ли ўлчов колбасига ўтказилиб, ҳажми кўзгалувчан фаза билан белгигача тўлдирилди. Эритмани яхшилаб аралаштирилиб, тешиклари 0.45 мкм ли «Миллипор» фильтр орқали филтрланди. Олинган эритма ва стандарт намунаси эритмасидан 20 мкл дан хроматограф калонкасига юборилди ва 5 та хроматограмма олинди (4-расм).

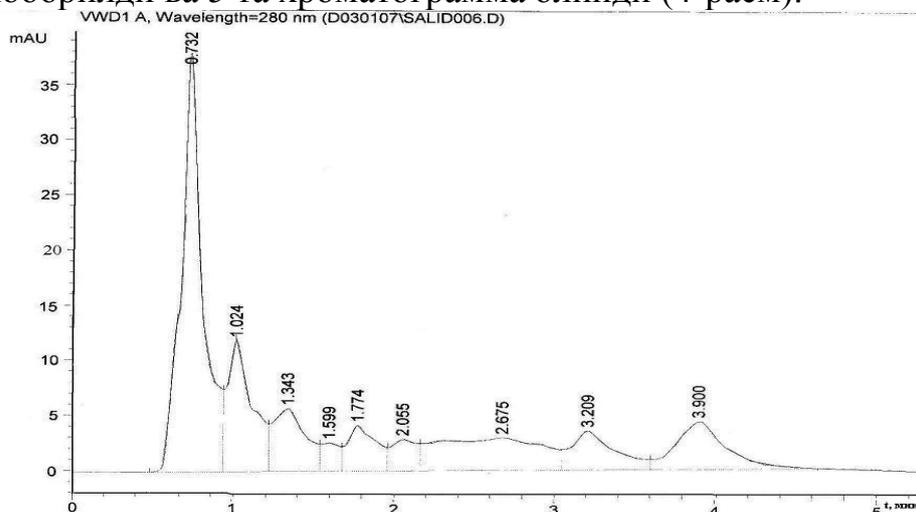


Рис.4. Гликоразмулин (ЮССХ) хроматограммаси

Гликоразмулин субстанциясидаги салидрозид миқдори қуйидаги формула бўйича ҳисобланди.

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1},$$

Бу ерда: S_1 - текширилаётган эритма хроматограммасида салидрозидга хос чўққилар юзасининг ўртача қиймати;

S_0 – салидрозид стандарт намунаси хроматограммасидаги чўққилар юзасининг ўртача қиймати;

a_1 – текширилаётган препарат тортмасининг оғирлиги, мг;

a_0 – салидрозид стандарт намунасининг миқдори, мг;

P – стандарт намуна таркибидаги салидрозид миқдори, %;

Гликоразмулин субстанцияси таркибидаги салидрозид миқдори 1,3 % дан кам эмаслиги аниқланди (4-жадвал)

4 - жадвал

Гликоразмулин таркибидаги салидрозид миқдорини аниқлаш натижаси

Гликоразмулин	Топилди		Метрологик тавсифи
	г	нис. %, (x)	
1	0,00157	1,57	$\bar{x} = 1,5780, S^2 = 0,0007, f = 4$ $S = 0,0084, S_{\bar{x}} = 0,0037$ $\Delta X = 0,0233, \Delta \bar{x} = 0,0104$ $\varepsilon = 1,47, \bar{\varepsilon} = 0,66$
2	0,00157	1,57	
3	0,00158	1,58	
4	0,00158	1,58	
5	0,00159	1,59	

Капсула таркибидаги салидрозид мг лардаги миқдорини ушбу формула бўйича ҳисобланди.

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot W \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100}$$

Бу ерда, W - капсуладаги препарат миқдори, мг.

Битта капсуладаги салидрозид миқдори $0,75 \cdot 10^{-3}$ г дан кам бўлмаслиги лозим (5- жадвал).

5 - жадвал

Гликоразмулин – 0,1 капсуласи таркибидаги салидрозид миқдори

Гликоразмулин - 0.1 капсуласи	топилди	Метрологик тавсифи
	г	
1	0,00084	$\bar{x} = 0,00085, S^2 = 0,0000000001, f = 4$ $S = 0,0000084, S_{\bar{x}} = 0,0000037$ $\Delta X = 0,0278, \Delta \bar{x} = 0,00001$ $\varepsilon = 2,73, \bar{\varepsilon} = 1,22$
2	0,00085	
3	0,00085	
4	0,00086	
5	0,00086	

Ошловчи моддаларни аниқлаш. Ошловчи моддалар миқдори перманганотометрия усулида ўлчанди ва 25-27% эканлиги аниқланди.

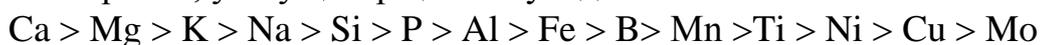
Гумин кислоталарни аниқлаш. Гумин кислоталарни аниқлашда гравиметрия усули қўлланилди ва гликоразмулин таркибида улар миқдори 0,90 % дан кам бўлмаслиги лозим.

Аминокислоталарни аниқлаш. Гликоразмулин таркибидаги аминокислоталар миқдори “Amino-Acid Analyzer T 333-, Microtechna PracuI Chehoslovakia анализаторида аниқланди. Гликоразмулин таркибида жами 13 та аминокислота мавжудлиги, улардан 5 таси алмашмайдиган, 2 таси ярим алмашадиган ва 8 таси алмашадиган аминокислоталар эканлиги аниқланди.

Алмашмайдиган аминокислоталар йиғиндиси гликоразмулинга нисбатан 2.13 % ёки умумий аминокислоталарга нисбатан 32 % ни ташкил этиши аниқланди.

Ёғ кислоталарини аниқлаш. Ёғ кислоталарининг таркибини аниқлаш учун липидлар совунланди ва кислотали мухитда ёғ кислоталарга ўтказилди ва янги тайёрланган диазометан билан ёғ кислоталарни метил эфирга ўтказилди. Диазометандан тозаланган ёғ кислоталарининг метил эфирининг йиғиндиси силикагелли юпқа қатламли хроматография усулида ёт моддалардан тозаланди; эритувчилар системаси сифатида гексан-эфир 8:2 ишлатилди. $R_f=0.85$ га тўғри келадиган метил эфирлари доғларини йиғиб олиб, хлороформ ёрдамида элюирланди. Сўнгра эритувчи хайдалди; ёғ кислоталарининг метил эфирлари массага нисбатан 0.72 % унум билан ажратиб олинди. Олинган метил эфирлари 0.1 м гександа эритилиб “Хром - 5” хроматографида алангали ионли детектор ёрдамида хроматограммаси олинди. Стандарт моддаларнинг ушланиш вақтига нисбатан ёғ кислоталар таркиби ва миқдори аниқланди. Гликоразмулин таркибида 14 та ёғ кислота мавжудлиги, улардан тўйинган ёғ кислоталарнинг миқдори 60 % бўлиб, уларнинг ярмини 16:0 кислотаси ташкил этади; 18:0 ва 14:0 кислоталари ҳам маълум миқдорда бор. Тўйинмаган ёғ кислотлари, асосан 18:1 ва 18:2 кислоталардан иборат.

Гликоразмулин элемент таркибининг таҳлили. Гликоразмулин элемент таркиби эмиссион спектрал таҳлил усулида ПГС-2 дифракцион спектрографида аниқланди. Гликоразмулин кукунида 14 та, кулида 22 та элемент борлиги аниқланди. Кукун ва кули солиштирилганда кулда кукунга нисбатан кремний, алюминий, кальций, натрий, калий, темир, магнийлар миқдори 10 – 20 марта катта. Барий, стронций, кумуш, кўрғошин, цирконий каби элементлар кукунда аниқланмади, лекин кулда уларнинг оз миқдорда борлиги кузатилди. Агар элементлар миқдорини камайиб бориш тартибида жойлаштирилса, ушбу қатор ҳосил бўлади:



Олинган натижаларга кўра гликоразмулинда энг кўп миқдорда Ca, Mg, K, Na, Si, P, Al, Fe, V камроқ миқдорда – Ti, Cu, Ni, Mo борлиги; Zn, Sn, V эса буткул йўқлиги кузатилди.

Шундай қилиб, гликоразмулин таркибидаги элементларга қараб турли таъсирга эга препаратлар яратиш, ҳатто уни инсон организмидаги элемент балансини коррекциялашда ҳам қўллаш мумкинлигидан далолат беради.

Ишлаб чиқарилаётган дори препаратларининг муҳим тавсифномаларидан бири уларнинг турғунлигидир. Табiiй шароитда сақланган гликоразмулиннинг ВФМ си лойиҳасида келтирилган сифат кўрсаткичлари доимий тарзда ўрганиб борилди. Олинган натижалар бўйича улар 3,5 йил ичида ўзгармади ва препаратнинг сақланиш муддати 3 йил деб белгиланди.

Гликоразмулиннинг гипогликемик фаоллиги

Гликоразмулиннинг қондаги қанд миқдорига таъсири ТошФарми Фармакалогия ва клиник фармация кафедраси ходимлари томонидан ўрганилди.

Каламушларда келтириб чақирилган ўткир гипергликемиядаги қондаги қанд миқдорига гликоразмулиннинг таъсири 25, 50 ва 100 мг/кг ли дозаларда ўрганилди. Изланишлар натижасига кўра 50 мг/кг дозада препарат глюкоза юборилгандан сўнг қондаги қанд миқдорини 30 дақиқадан сўнг 29% га, 60 дақиқадан сўнг - 50% га, 90 дақиқадан сўнг эса 66,6% га, 24 соатдан сўнг назорат маълумотларига нисбатан 16 % камайтирди.

Гликоразмулин тажрибада келтириб чақирилган аллоксан диабетига ҳам сезиларли гипогликемик таъсир кўрсатди; қиёсий тажрибалар орқали гликоразмулиннинг қанд миқдорини тушириш фаоллиги бошқа маълум препаратлар “Глипил” ва “Глипенкламид” лар билан тажрибада солиштирилганда самараси улардан қолишмаслигини кўрсатди.

Гликоразмулинни безарар препарат эканлигини клиникагача бўлган тадқиқотлар кўрсатди: тажриба ҳайвонларига ножўя таъсир кўрсатмаслиги ва захарли таъсирга эга эмаслиги, шу жумладан у тератоген ва эмбриотоксик, аллергик, кумулятив хоссага эга эмаслиги ва маҳаллий яллиғланиш келтириб чиқармаслиги аниқланди.

Гликоразмулинни иммуностимуляторлик таъсири. ЎзР ФА Иммунология институтида олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, гликоразмулин ва унинг хом ашёлари иммунологик реактивликни оширади ва лимфоидли органлардаги хужайраларнинг пролиферациясини стимуляциялайди.

Тажрибалар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги иммунизацияланган сичқонлар қораталоғида ўрта ҳисобда $7100 \pm 545,9$ АХҚХ (атнитела ҳосил қилувчи хужайралар) ҳосил бўлади. Родиола ИИ экстрактини 50 мг/кг дозада қабул қилган сичқонлар гуруҳининг қора талоғида $29200 \pm 3042,8$ АХҚХ шаклланади; бу 4,1 баробар назоратга нисбатан кўпдир; ушбу моддани 100 мг/кг дозада юборилганда эса, бу натижа янада юқори (4,9 баробар) кўрсаткичга эга бўлади.

Мумиё 50 ва 100 мг/кг дозада тажриба сичқонлардаги эритроцитларга бўлган иммун жавобини 2,5 ва 2,4 марта мос тарзда ошириши кузатилди.

Гликоразмулин ўрганилган 50 ва 100 мг/кг дозада эритроцитларга бўлган иммун жавобини мос равишда 3,7 ва 2,1 марта ошириши кузатилди.

Олинган натижалар ўрганилган моддаларнинг иммуностимуляторлик таъсири, маълум препарат Иммуналдан қолишмаслигини кўрсатди.

Гликоразмулиннинг захарлилик ва ўзига хос фаоллиги ҳақидаги батафсил маълумотлар диссертация ишининг илова қисмида келтирилган.

Гликоразмулиннинг фармакологик тадқиқотларини ўтказишда яқиндан ёрдам берган т.ф.д., проф. Х.У. Алиевга, т.ф.н., доц. З.Т. Файзиевага муаллиф ўзининг чуқур ташаккурини изҳор қилади.

ХУЛОСА

1. Семенов родиоласининг илдизпоя ва илдизи ҳамда мумиё аралашмасидан ҳосил бўлган маҳсулотнинг физик - кимёвий ва клиникагача бўлган тадқиқотлари натижаси бўйича юқори самарали гипогликемик ва иммуностимулятор дори воситаси – Гликоразмулинни ишлаб чиқариш ва уни тиббиёт амалиётида қўллаш мақсадга мувофиқ эканлиги асосланди.

2. Гликоразмулин субстанцияси ва дори шаклидаги биофаол моддаларининг асосий кимёвий таркиби ва гуруҳларининг миқдори аниқланди:

а) эмиссион спектрал таҳлил усулида гликоразмулин ва унинг хом ашёларининг кули таркибида 21 та элемент мавжудлиги, улардан 7 таси ҳаётий зарур элементлар эканлиги аниқланди;

б) газ - суюқлик хроматографияси усулида гликоразмулин таркибида 14 та ёғ кислоталари мавжудлиги; уларнинг 66,4 % тўйинган, 33,6 % тўйинмаган бўлиб, тўйинган кислоталар - асосан 16:0, 18:0 ва 14:0, тўйинмаганлари эса 18:1 ва 18:2 кислоталар эканлиги аниқланди;

в) “Amino-Acid Analyzer T 339”- маркали аминокислотали анализаторда хроматография усулида гликоразмулин таркибида 13 та аминокислота мавжудлиги аниқланди; улардан 5 таси алмашмайдиган аминокислоталардир. Аминокислоталарни умумий миқдори 6,66 % бўлиб, улардан 24,5% глутамин кислотаси, 15,6 % треонин ва 12,9 % аспарагин кислотаси экан; олтингугурт сақлаган аминокислоталар мавжуд эмас.

г) гравиметрия усулида гликоразмулин таркибида гумин кислоталар мавжудлиги ва уларнинг миқдори 0,9 % эканлиги аниқланди;

д) Семенов родиоласи илдизпоя ва илдизидан гликоразмулиннинг актив компоненти - салидрозид ажратилди ва стандарт сифатида гликоразмулин ҳамда унинг дори шаклини стандартлашда қўлланилди.

е) гликоразмулиндаги салидрозид миқдори УБ- спектроскопия ҳамда ЮССХ усулларида аниқланди ва биринчи усулда аниқланганда 1,30 %, иккинчи усулда эса -1,57 % эканлиги кўрсатилди.

3. Фармакологик ва токсикологик таҳлиллар асосида гликоразмулин 50-100 мг/кг дозада яққол гипогликемик ва имуностимуляторлик хоссани намоён этиши аниқланди. Унда тератогенлик ва эмбриотоксик, аллергия чақирувчи, кумулятив ва маҳаллий таъсир кўзгатувчи хосса йўқлиги исботланди.

4. Гликоразмулин субстанцияси ва гликоразмулин капсуласи учун лаборатория - технологик регламенти ишлаб чиқилди; Гликоразмулин субстанциясини ишлаб чиқариш Тошфарми тажриба базасида, дори шаклини эса “Remedy” қўшма корхонасида ишлаб чиқариш режалаштирилмоқда.

5. Олинган натижалар асосида салидрозид стандарт намунаси, гликоразмулин субстанцияси ва капсуласи учун ВФМ лар лойиҳалари тузилди ва ЎзР ССВ қошидаги дори воситалари ва тиббий техника сифатини

назорат қилиш Бош бошқармасига клиник синовларга рухсат олиш учун тақдим этилди (8.12. 2006 й.даги 27/958 сонли хат).

ДИССЕРТАЦИЯ МАВЗУСИ БЎЙИЧА ЧОП ЭТИЛГАН ИШЛАР

1. Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. Стандартизация и контроль качества сахароснижающего препарата «Гликоразмулин» // III Міжнародна науково-практична конференція «Наука, соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація»: Тези доповідей. – Харків, 2003.- С.27.

2. Создание и фармакотерапевтические исследования сахароснижающего препарата «Гликоразмулин» / Аминов С.Н., Рахматуллаева М.М., Файзиева З., Алиев Х.У. // XI Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М., 2004. - С.755.

3. Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. Аминокислотный состав сахароснижающего средства «Гликоразмулин» // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2005. - № 2. - С.12.

4. «Гликоразмулин» - новое сахароснижающее средство на основе природного сырья / Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н., З.Т. Файзиева, Н.Н. Набиева // Тез. докл. конференции молодых ученых, посвящ. памяти акад. С.Ю.Юнусова. - Ташкент, 2005. - С.116.

5. Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. Элементный состав гипогликемического средства «Гликоразмулин» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2005. – №3. – С .42.

6. Rakhmatullaeva M.M., Aminov S.N. Fatty-Acid Composition of aqueous Extracts of Mumiyo and Roots of Rhodiola Semenovii // Chemistry of Natural Compounds. – New - York, 2005. – Vol. 41. - №5. – P. 598-599.

7. Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. Изменение биологически активных компонентов мумиё и корня родиолы в процессе получения гликоразмулина. // Матер. науч. – практ. конф. «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации». - Ташкент, 2005.- С. 116-117.

8. Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н., Азизов Т.А. Термические исследования гликоразмулина // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2006. – №1-2. – С .24-26.

9. Рахматуллаева М.М. Определение п – тирозола, салидрозида и гуминовых кислот в гликоразмулине // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2006. - №2. - С. 35-38.

10. Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н., Солихов Ф.Д. Использование фотометрии при анализе капсул гликоразмулина // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2006. – №4. – С .31-33.

11. Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н., Вахидова З. Идентификация и количественное определение салидрозида в составе гликоразмулина // XIII Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез докл. - М., 2006. - С.35.

12. Анализ капсулы гликоразмулина 0,1 / Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н., Гофуров А.А., Убайдуллаев К.А. // Фармацевтический вестник. – Ташкент, 2006. - №4, - С. 26 -32.

13. Рахматуллаева М.М., Гафуров А.А. Содержание салидрозид и дубильных веществ в капсуле гликоразмулина // Матер. Респ. науч. - практ. конф. «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья», посвящ. 100 летию со дня рожд. проф. Р.Л. Хазанович. – Ташкент, 2006. - С.78-79.

14. Влияние гликоразмулина и его исходных веществ на иммунную систему организма / Арипова Т.У., Нигманов Ф.Т., Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. // Матер. Респ. науч. - практ. конф. «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья», посвящ. 100 летию со дня рожд. проф. Р.Л. Хазанович. – Ташкент, 2006. -247 с.

15. Изучение острой токсичности и сахароснижающей активности капсул – 0,1 гликоразмулина на стадии доклинических исследований / Рахматуллаева М.М., Файзиева З.Т., Алиев Х.У., Аминов С.Н. // XIV Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез докл. - М., 2007. - С.870.

16. Влияние гликоразмулина и его компонентов на иммунную систему в эксперименте / Арипова Т.У., Аминов С.Н., Нигманов Ф. Т., Рахматуллаева М.М., // Теорет. и клин. медицина. – Ташкент, 2007. - № 2. - С.6.

17. Анализ салидрозид в субстанции и капсуле гликоразмулина методом ВЭЖХ / Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н., Назаров Э.А., Йулдашева Н.П. // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2007. -№2. - С. 29-33.

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Рахматуллаева Мавжуда Маматоировнанинг 15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармокогнозия ихтисослиги бўйича “Гликоразмулинни стандартлаш ва сифат назорати усуллари яратиш” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: Семенов родиоласи илдизлари, тозаланган мумиё, ёғ кислоталари, аминокислоталар, термик анализ, ошловчи моддалар, гумин кислотаси, салидрозид стандарти, экстракт, гипогликемик восита, иммуностимулятор, диабет, гликоразмулин, гликоразмулин капсуласи, иммуностимулятор.

Тадқиқот объектлари: Семенов родиоласининг илдиз ва илдизпояси тозаланган мумиё, салидрозид стандарти, гликоразмулин субстанции, 0,1-гликоразмулин капсуласи.

Ишнинг мақсади: Маҳаллий хом ашёлар – мумиё ва Семенов радиоласи (*Rhodiola Semenovii* A. Boriss.)нинг илдизпоя ва илдизлари

асосида иммунитетни мустаҳкамловчи ва гипогликемик дори воситаси ва унинг дори шаклини яратиш, сифат назорати ва стандартлаш усулларини ишлаш ҳамда тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш.

Тадқиқот усуллари: перманганотометрия, гравиметрия, термик анализ ва спектрофотометрия (ИК, УБ, ПМР, эмиссон ва атом-адсорбцион), хроматография (ЮҚХ, ГСХ, ЮССХ).

Олинган натижалар ва уларнинг янгиллиги: Илк бор оригинал таркибли гипогликемик ва иммунитетни мустаҳкамловчи “Гликоразмулин” дори моддаси ва унинг дори шакли “0.1- гликоразмулин капсуласи” яратилди.

Гликоразмулиннинг флавогликозид, ошловчи модда, элемент таркиби, гумин, ёғ- ва аминокислоталари аниқланди. Биринчи марта Семенов родиоласи илдизпоя ва илдизларидан салидрозид стандарти ажратиб олинди, унинг структураси исботланди; гликоразмулинни ва 0,1 - гликоразмулин капсуласини стандартлаш учун спектроскопик ва хроматографик усуллар таклиф этилди; олинган дори воситаларининг сақланиш муддати ўрганилди ва 3 йил деб белгиланди. Клиникагача бўлган изланишлар натижаси гликоразмулин юқори самарали гипогликемик ва иммуностимуляторлик таъсирига эга эканлигини кўрсатди.

Амалий аҳамияти: Маҳаллий табиий хом ашёдан олинган гипогликемик ва иммуностимулятор дори воситаси гликоразмулинни стандартлаш, сифат назорати усуллари таклиф этилди; улар асосида 3 та ВФМ ишлаб чиқилди ва ДВТТСНҚ Бош бошқармасига тақдим этилди.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: гликоразмулин субстанцияси ва капсула дори шакли тажриба туркум намуналари ишлаб чиқилди ва уларга лаборатория технологик регламентлари тузилди; гликоразмулин субстанцияси, капсула дори шакли ва салидрозид стандарт намунаси учун ВФМ тузилди ва тасдиқлашга тақдим этилди. 0.1 - гликоразмулин капсуласини саноат миқёсида ишлаб чиқариш учун кўшма «Remedy» корхонасининг розилиги олинди.

Қўллаш соҳаси: Фармацевтика саноати ва тиббиёт.

РЕЗЮМЕ

диссертации М.М. Рахматуллаевой на тему: «Разработка методов стандартизации и контроля качества гликоразмулина» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

Ключевые слова: Родиола Семенова, очищенное мумиё, жирные кислоты, аминокислоты, термический анализ, дубильные вещества, гуминовые кислоты, диабет, гипогликемическое средство, стандарт салидрозид, субстанции гликоразмулина, капсулы гликоразмулина, фармакопейная статья, иммуностимулятор.

Объекты исследования: мумиё очищенное, корневища и корни родиолы Семенова, стандарт салидрозид, субстанция гликоразмулина, капсулы гликоразмулина – 0,1.

Цель работы: создание гипогликемического и иммуностимулирующего лекарственного средства и его лекарственной формы, а также разработка методов анализа и стандартизации с последующей рекомендацией к внедрению в практику здравоохранения с использованием местных видов сырья мумиё и корневищ и корней родиолы Семенова.

Методы исследований: хроматографические (адсорбционная, ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ), спектрофотометрические (ИК-, УФ-, - ПМР, эмиссионная и атомно - абсорбционная), термический анализ, гравиметрия, перманганотометрия.

Полученные результаты и их новизна: впервые получено гипогликемическое и иммуностимулирующее средство «Гликоразмулин» и его лекарственная форма - «капсулы гликоразмулина - 0,1», разработана НТД на них.

Определено содержание флавоногликозидов, гуминовых, жирных и аминокислот, дубильных веществ, макро- и микро элементов в составе гликоразмулина.

Из ККР Семенова впервые выделен стандарт салидрозид, который был идентифицирован данными ИК-, - ПМР спектров, ВЭЖХ и элементного анализа.

Полученные данные были использованы для стандартизации и контроля качества гликоразмулина и его капсул. Экспериментально обоснованы оптимальные сроки их хранения.

Практическая значимость: на основании результатов исследования создана оригинальная субстанция иммуностимулирующего и гипогликемического средства «Гликоразмулин» и разработана технология капсулы гликоразмулина – 0,1. Из сырья выделен и идентифицирован стандартный образец салидрозид; разработаны проекты ВФС для субстанции, лекарственной формы гликоразмулина, а также для СО салидрозид.

Степень внедрения и экономическая эффективность: изготовлены опытные партии субстанции гликоразмулина и капсулы гликоразмулина - 0,1; для них разработаны лабораторные технологические регламенты. СП ООО «Remedy» дало согласие на промышленный выпуск капсул гликоразмулина – 0,1.

Область применения: фармацевтическая промышленность, медицина.

RESUME

Thesis of M.M. Rahmatullaeva on the scientific degree competition of the candidate of pharmaceutical sciences; speciality 15.00.02 – pharmaceutical

chemistry and pharmacognosy “Development of methods for standardization and quality control of glycorazmulin”

Key words: Rhodiola Semenovii roots and rhizomes, purified mumyo, fatty acids, aminoacids, thermoanalysis, tannic substances, humic acids, diabetes, hypoglycemic agent, salidroside-standard, glycorazmulin substantia, glycorazmulin capsules – 0,1, Pharmacopoeial paper, immunostimulant.

Subjects of the inquiry: purified mumyo, roots and rhizomes of Rhodiola Semenovii A. Boriss (genus Clementsia), salidroside-standard, glycorazmulin substantia, glycorazmulin capsules – 0,1.

Aim of the inquiry: creation of hypoglycemic and immunostimulating drug and its dosage form and also development of the methods for analysis and standardization with following introduction to medical practice with usage of mumyo and Rhodiola Semenovii local raw - materials.

Methods of inquiry: chromatography (adsorption, HPLC, GLC, TLC), spectrophotometry (IR-, UV-, PMR, emission and atom-absorption), thermoanalysis, gravimetry, permanganometry.

The results achieved and their novelty: hypoglycemic and immunostimulating agent of glycorazmulin and its dosage form “Capsules of glycorazmulin – 0,1” have been obtained for the first time and normative-technical documentation for them has been also developed.

The content of flavonoglycosides, humic, fatty and aminoacids, tannic substances, macro- and microelements was determined in the composition of glycorazmulin. Salidroside- standard was isolated for the first time from Rhodiola Semenovii and identified by IR-, PMR- spectra, HPLC and element analysis. The given data were used for standardization and quality control of glycorazmulin and its capsules. The optimal shelf life was experimentally established, as well.

Practical value: on the base of the obtained results the original substantia of immunostimulating and hypoglycemic agent of glycorazmulin has been created and technology for glycorazmulin capsules – 0,1 has been developed. The standard sample of salidroside was isolated from raw-materials and then identified; the projects of Pharmacopoeial paper for substantia and dosage form of glycorazmulin and also for standard sample were developed.

Degree of embed and economic effectivity: the experimental consignments of glycorazmulin substantia and capsules – 0,1 were made and laboratory technological reglements were developed for them. JV “Remedy” gave its consent for industrial production of glycorazmulin capsules – 0,1.

Sphere of usage: pharmaceutical industry, medicine.