

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

АБДУРАХМОНОВА НАРГИЗА АБДУМАЖИДОВНА

ТОГ ДАСТАРБОШИ ГУЛЛАРИ АСОСИДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ВА
БИОЛОГИК ФАОЛ ҚЎШИМЧАЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА
СТАНДАРТЛАШ

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2022

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Абдурахмонова Наргиза Абдумажидовна

Тоғ дастарбоши гуллари асосида дори воситалари ва биологик фаол
кўшимчаларни ишлаб чиқиш ва стандартлаш..... 3

Абдурахмонова Наргиза Абдумажидовна

Разработка и стандартизация лекарственных средств и биологически
активных добавок на основе цветков пижмы ложнотысячелистниковой 29

Abdurakhmonova Nargiza Abdumajidovna

Development and standardization of drugs and biologically active additives
on the basis of tanacetum pseudachilleae flowers..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

АБДУРАХМОНОВА НАРГИЗА АБДУМАЖИДОВНА

ТОГ ДАСТАРБОШИ ГУЛЛАРИ АСОСИДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ВА
БИОЛОГИК ФАОЛ ҚЎШИМЧАЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА
СТАНДАРТЛАШ

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.DSc/Fag.25 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 порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Ибрагимов Абдулла Якубович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Кариева Ёкут Саидкаримовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Комилов Хожиясрор Масъудович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Халилов Равшанжон Муратджанович
техника фанлари доктори, етакчи илмий ходим

Абдуллабекова Вилоятхон Нуриллабековна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

А.С.Султонов номидаги Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019 Fag.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «26» август соат 10 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш. Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (30 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2022 йил «10» август кuni тарқатилди (2022 йил «10» август даги 38 рақамли реестр баённомаси).



Ж.С.Ризаев

Илмий кенгаш раҳбари илмий кенгаш
учасаси

Х.Р.Тухтаев

Илмий кенгаш раҳбари илмий кенгаш
учасаси, фарм. ф. д., профессор

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра Африка, Осиё ва Лотин Америкаси аҳолисининг 90% дан ортиғи касалланиш даражаси бўйича дунёда учинчи ўринда турадиган гельминтозлардан азият чекади ва дунёда ҳар йили турли касалликлар вафот этадиган 50 миллион кишидан 16 миллиондан ортиғининг сабаби юқумли ва паразитар касалликлардир. Шунингдек, ушбу ташкилот ҳисоботларида дунё аҳолисининг умумий ўлим даражаси бўйича ошқозон-ичак тракти касалликлари етакчи бешинчи ўринни эгаллаб тургани қайд этилган. Шунинг учун доривор ўсимлик хом ашёларидан олинган ажратмалар асосида самарали, кам заҳарли комплекс доривор препаратлар ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш, сифат меъёрларини белгилаш, ҳамда клиник олди ва клиник тадқиқотлар орқали терапевтик фаоллигини исботлаш муҳим аҳамиятга эга.

Дунёда маҳаллий доривор ўсимликлар асосида оригинал дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш, уларнинг биологик фаол моддаларининг таркиби, сифат кўрсаткичлари, фармакологик самарадорлиги ва барқарорлигини ўрганиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада, сафро ҳайдовчи ва антигельминт фаолликка эга йиғмаларни ишлаб чиқиш, уларнинг товаршунослик таҳлилини ўтказиш, биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳларини ўрганиш, улар асосида олинган турли дори шакллари стандартлаш ва амалий тиббиётга жорий этиш бўйича олиб борилаётган тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамызда аҳолига юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш, маҳаллий доривор ўсимликларни ўрганиш, уларни расмий тиббиётга жорий этиш, стандартлашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш, импорт ўрнини босиш масалаларини ҳал қилиш бўйича кенг кўламли тадқиқотларни олиб боришда муайян илмий натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясида «Мамлакатда ишлаб чиқариладиган дори-дармон ва тиббиёт воситаларининг улушини 80 фоизга етказиш...»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада, замонавий сифат меъёрлари талабаларига жавоб берадиган ҳамда доривор ўсимликлар асосида ишлаб чиқариладиган дори воситалари ва БФҚларнинг ассортиментини кенгайтириш, уларни халқаро меъёрий ҳужжатлар талабаларига мувофиқлаштириш, шунингдек, маҳаллий фармацевтика ишлаб чиқаришига жорий этиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ–4670-сон «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 26 ноябрдаги ПҚ-4901-сон «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларнинг

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28-январдаги 60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси» тўғрисидаги фармони

уругчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтиришга оид чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2022 йил 20 майдаги ПҚ-251-сон «Доривор ўсимликларни маданий ҳолда етиштириш ва қайта ишлаш ҳамда даволашда улардан кенг фойдаланишни ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармогини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2022 йил 20 майдаги ПФ-139-сон «Доривор ўсимликлар хом ашё базасидан самарали фойдаланиш, қайта ишлашни кўллаб-қувватлаш орқали қўшимча қиймат занжирини яратиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотларнинг шархи². Кўп компонентли ўсимлик композициялари ёки йигмаларидан дори шакллари олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш, уларни стандартлаштириш, барқарорлигини таъминлаш бўйича илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Wisconsin-State University, Ohio State University (АҚШ); University of Alberta (Канада); Pharmaceutical and Food safety Bureau, Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония); Sagar Institute of Pharmaceutical Sciences (Ҳиндистон); Kampala International University (Уганда); Россия Халқлар дўстлиги университети, Санкт-Петербург давлат кимё фармацевтика университети, Пятигорск давлат фармацевтика академияси (Россия Федерацияси); Миллий фармацевтика университетида (Украина) олиб борилмоқда.

Доривор ўсимликларни фармакогностик ва фитокимёвий ўрганиш, улардан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқиш, сифатини меъёрий ҳужжатлар талабларига мувофиқлигини аниқлаш борасида жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: оддий бўймодарон гулларида флавоноидлар аниқланган (Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry, Болгария), ГХ ва ГХ-масс спектроскопия усулларида оддий бўймодарон культурасининг суспензиясидаги эфир мойининг компонент таркиби аниқланган (Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências de Lisboa, Португалия), сафро хайдовчи йигмадаги рутиннинг микдорий таҳлили учун капилляр электрофорез усули ишлаб чиқилган (Пятигорск

² Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шархи www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, mntk.ru, www.retinajournal.com, www.djo.harvard.edu, webofscience.com, www.pubmed.com, www.elsevier.com, www.pediatrics.org, www.oxfordjournals.org ва бошқа манбалар асосида шакллантирилган

давлат фармацевтика академияси, Россия Федерацияси); сафро ҳайдовчи йигма ҳамда унинг тақрибига қирувчи ҳам ашёнинг турларидан олинган ацетонитрил ажратмаларнинг учувчан фракциясининг компонент таркиби аниқланган (И.М.Сеченов номидаги Москва тиббиёт академияси, Россия Федерацияси); расмий сафро ҳайдовчи йигма учун хлораген кислотаси бўйича гидроксидолчин кислоталар микдорини аниқлашнинг спектрофотометрик усули тақлиф этилган (Сибир давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси); сафро ҳайдовчи йигмаларда флавоноид бирикмалари мавжудлиги исботланган («Доривор ва ароматик ўсимликлар давлат илмий-тадқиқот институти» илмий-ишлаб чиқариш корпорацияси (ВИЛАР, Россия Федерацияси); оддий дастарбош гулларининг флавоноид таркиби аниқланган (Самара давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси).

Дунёда доривор ўсимликларни ўрганиш ва улар асосида дори воситалари ҳамда биологик фаол қўшимчалар олиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: сафро ҳайдовчи ва антигельминт таъсирга эга композицияларни танлаш, улар асосида субстанциялар олиш; фитопрепаратлар таркибидаги биологик фаол моддаларни аниқлаш учун замонавий инструментал таҳлил усулларини қўллаш; халқаро меъёрий ҳужжатларнинг талабларига мувофиқ таҳлил усулларини уйғунлаштириш; фармакопея сифат кўрсаткичларини такомиллаштириш, стандартлаш, дори шакллари яратиш, шунингдек, уларнинг барқарорлигини ошириш йўллари аниқлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан дастарбошнинг турлари асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш ва стандартлаш бўйича илмий тадқиқотлар ўтказилган.

Дунё миқёсида дастарбошнинг ҳар хил турларидан биологик фаол моддаларни ажратиш олиш йўли билан сафро ҳайдовчи ва антигельминт дори препаратлар ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш, сифатини назорат қилиш ва стандартлаш бўйича Zohreh Habibi, Maryam Yousefi, Fatemeh Shahriari, Jabbar Khalafi, Mohammad Ali Ashabi., Ali Kandemir, Hakan Ozer, Hamdullah Kilic, Ahmet Cakir, Yavuz Demir, Brunella Carratù, Elena Federici, Francesca R. Gallo, Andrea Geraci, Marco Guidotti, Giuseppina Multari, Giovanna Palazzino Elisabetta Sanzini, Chinaza Godswill Awuchi, Nina Devrnja, Dijana Krstić-Milošević, Dušica Janošević, Vele Tešević, Branka Vinterhalter, Jelena Savić, Dušica Čalić, A.B.Куркина, P.B.Якусевич, A.И.Хусаинова, E.M.Теплякова, Шахид Бехешти, П.П.Хворост, B.T.Чернобай, Д.Г.Колесников, И.С.Губанова, Г.Г.Первышина, A.A.Ефремов, O.Ю.Веретнова ва б. томонидан олиб борилган тадқиқотлар маълум.

A.И.Юнусов, H.Д.Абдуллаев, Ш.З.Қосимов, Г..П.Сидякин, Л.Т.Андоскина каби юртимиз олимлари томонидан дастарбошнинг турларини фитокимёвий ва фармакогностик жиҳатдан ўрганиш, улар асосида

дори воситаларини яратиш, сифат меъёрларини белгилаш борасидаги тадқиқотлари алоҳида эътиборга лойиқ.

Мазкур диссертация тадқиқоти тоғ дастарбоши гуллари асосида дори воситалар ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режа доирасида ҳамда АДСС 15.28.4 «Ўзбекистоннинг маҳаллий доривор ўсимликлари асосида янги сафро ҳайдовчи препаратни ишлаб чиқиш» номли амалий лойиҳа ва ИСС 11-10 «Маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида ишлаб чиқилган «Гелрем» капсулаланган антигельминт препаратини ишлаб чиқаришни ўзлаштириш» номли инновацион лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тоғ дастарбоши гуллари асосида сафро ҳайдовчи ва антигельминт таъсирга эга дори препаратлар ҳамда биологик фаол қўшимчалар таркибини илмий асосланган ҳолда танлаш, технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

маркетинг тадқиқотлари ва адабиётлар таҳлили натижалари асосида табиий ўсимлик хом ашёлари асосида сафро ҳайдовчи ва антигельминт дори воситалар ва БФҚ ассортиментини кенгайтиришнинг долзарблигини илмий асослаш;

фармакологик скрининг асосида сафро ҳайдовчи йигманинг илмий асосланган таркибини танлаш, олиш технологиясини, сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллариини ишлаб чиқиш, шунингдек унинг асосий биологик фаол моддаларини ўрганиш;

тажрибани математик режалаштириш усулидан фойдаланиб, «Гепафлос» курук экстрактини олиш учун экстракциянинг оптимал шароитларини аниқлаш, технологиясини ишлаб чиқиш, сифатини баҳолаш, яроқлилик муддатини белгилаш;

сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси ва унинг асосида олинган «Гепафлос» курук экстрактининг аминокислота ва элемент таркибини киёсий ўрганиш ҳамда радионуклидларни аниқлаш;

сафро ҳайдовчи таъсирга эга «Гепафлос» капсулаларининг технологиясини ишлаб чиқиш, сифатини назорат қилиш ва уни стандартлашни амалга ошириш, «Эриш» тестини ўтказиш шароитларини аниқлаш ва яроқлилик муддатини белгилаш;

антигельминт таъсирга эга «Гелрем» капсулаларининг таркибига кирган курук экстрактларни олиш мақсадида тоғ дастарбоши гуллари ва аччик эрмон ўтидан экстракт олишнинг оптимал шароитларини танлаш;

«Гелрем» капсулаларининг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш, стандартлаш усулларини такомиллаштириш, чинлиги ва сифатининг ишончли мезонларини аниклаш, яроклилик муддатини белгилаш;

капсула шаклида «Фитогеп-5» биологик фаол кўшимча технологиясини ишлаб чиқиш;

дори воситаларига доир меъёрий хужжатларни ишлаб чиқиш ва «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси (ДУК)да рўйхатдан ўтказиш, шунингдек, биологик фаол кўшимча учун тегишли хужжатларни тасдиклаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тоғ дастарбоши гуллари, доривор мойчечак гуллари, оддий бўймодарон ўти, аччиқ эрмон ўти, калампир ялпиз барглари, самарканд бўзночи гуллари, тешик далачой ўти, сафро хайдовчи «Трифлос» йигмаси, унинг асосида олинган «Гепафлос» курук экстракти ва капсулаланган дори шакли, «Гелрем®» капсулалари ва «Фитогеп-5» биологик фаол кўшимчаси олинган.

Тадқиқотнинг предмети тоғ дастарбоши асосида сафро хайдовчи ва антигельминт дори воситалари ва биологик фаол кўшимча технологиясини ишлаб чиқиш, стандартлаш, яроклилик муддатларини белгилаш, тиббиёт амалиётига жорий қилиш мақсадида тегишли меъёрий хужжатларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот жараёнида замонавий технологик, кимёвий, физик-кимёвий, инструментал, биофармацевтик, фармакологик таҳлил усуллари, шунингдек, тажрибаларни математик режалаштириш усуллари қўлланилган. Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлилида Студентнинг t-мезони қўлланиладиган компьютер дастуридан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

сафро хайдовчи янги «Трифлос» йигмасидаги биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳларининг таркиби, сифат ва микдор кўрсаткичлари аниқланган;

илк бор тажрибани математик режалаштириш усулидан фойдаланиб, «Гепафлос» курук экстрактини олиш технологияси ишлаб чиқилган, экстракция жараёнининг оптимал шароитлари аниқланган;

сафро хайдовчи «Трифлос» йигмаси ва унинг асосидаги «Гепафлос» курук экстрактини стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган, уларнинг чинлиги ва сифатининг мезонлари белгиланган;

сафро хайдовчи субстанция асосида «Гепафлос» капсулаларининг илмий асосланган таркиби танланган ва мўътадил технологияси ишлаб чиқилган;

илк бор тоғ дастарбоши гуллари ва аччиқ эрмон ўтини экстракция қилишнинг оптимал шароитлари ҳамда уларнинг сифат меъёрлари аниқланган;

антигельминт таъсирга эга «Гелрем®» капсулаларининг мўътадил технологияси ишлаб чиқилган;

«Гепифлокс» ва «Гелрем®» капсулаларининг сифат кўрсаткичларини халқаро стандартлар талабларига мувофиқлиги исботланган;

илк бор маҳаллий ўсимлик хом ашёлари асосида капсула шаклида овқат ҳазм қилиш жараёнларини меъёрлаштиришга ёрдам берадиган, жигарнинг функционал ҳолатини яхшилайдиган ва сафро секретациясини стимулловчи "Фитогеп-5" биологик фаол қўшимчаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси куйдагилардан иборат:

сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси ва унинг асосида олинган «Гепифлокс» курук экстрактининг аминокислотали ва элемент таркиби аниқланган;

сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси, «Гепифлокс» курук экстракти ва капсулалари ҳамда «Гелрем®» капсулаларининг сақлаш шароитлари ва яроқлилиқ мuddатлари аниқланган;

сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси, «Гепифлокс» курук экстракти ва капсулаларини сафро ҳайдовчи таъсири ва безарарлиги ҳамда «Гелрем®» капсулаларининг антигельминт таъсири ва хавфсизлиги аниқланган;

сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси, «Гепифлокс» курук экстракти, «Дастарбош курук экстракти», «Эрмон курук экстракти», «Гелрем®» капсулалари ва «Фитогеп-5» биологик фаол қўшимча учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган;

«Гелрем®» капсулаларини ишлаб чиқариш учун корхона регламенти ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган натижалар математик-статистик таҳлилнинг замонавий усуллари, технологик, физик-кимёвий, фармакогностик, биофармацевтик, клиник олди ва клиник тадқиқотлар қўлланилганлиги билан тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари тажриба саноат ишлаб чиқариш шароитида синовдан ўтган.

Тадқиқотнинг натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмасининг таркиби илмий асосланганлиги, «Гепифлокс» курук экстрактини оптимал технологияси ишлаб чиқилганлиги, унинг сифати ва хавфсизлигини баҳоловчи янги усулларнинг жорий этилганлиги, унинг асосида капсула шаклидаги «Гепифлокс» дори воситасини яратилганлиги, «Фитогеп-5» БФҚ технологияси ишлаб чиқилганлиги ҳамда уларнинг сифатини назорат қилиш учун ЮССХ, ЮССХ-МС, ГСХ ва СФ усулларининг ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси, «Дастарбош курук экстракти», «Эрмон курук экстракти», «Гелрем®» капсулалари, «Гепифлокс» курук экстракти ва «Фитогеп-5» биологик фаол қўшимчасига «Тошкент вилояти Дори-Дармон» АЖ, «Nova Pharm» МЧЖ ҚҚ, «Remedy Group» МЧЖ ҚҚ ҳамда «Abduxoliq Pharm»

МЧЖлар билан ҳамкорликда меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилганлиги ва тасдиқланганлиги билан изоҳланади. Ушбу дори воситалари ва БФҚ ишлаб чиқарилиши импорт ўрнини босишда ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга бўлиб, сафро ҳайдовчи ва антигельминт препаратлар ҳамда озукага БФҚнинг ассортименти кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тог дастарбоши гуллари асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Трифлос» сафро ҳайдовчи йигмасы учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42-Уз-02018576-4751-2021) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, № DV/М 03972/11/21). Натижада, сафро ҳайдовчи дори воситалари ассортименти кенгайтириш имконини берган;

«Дастарбош куруқ экстракти» учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-22175941-1708-2021). Натижада, сафро ҳайдовчи ва антигельминт таъсирга эга дори воситалари учун субстанция ишлаб чиқариш имконини берган;

«Эрмон куруқ экстракти» учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-22175941-1707-2021). Натижада, антигельминт таъсирга эга дори воситалари учун субстанция ишлаб чиқариш имконини берган;

«Гелрем[®]» капсулалари учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-22175941-1709-2021) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, № DV/М 00684/03/16). Натижада, антигельминт дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган;

«Фитогеп-5» биологик фаол қўшимчаси учун Техник шартлар (Ts 28275514-004:2020) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 28275514-004:2020) тасдиқланган. Натижада, «Abduxoliq Pharm» МЧЖ сафро ҳайдовчи таъсирга эга «Фитогеп-5» озукага биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган;

«Гелрем[®]» капсулалари учун корхона регламенти «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (СР-42-Уз-03873/22175941-1407-2012). Натижада, «Гелрем[®]» антигельминт дори воситасини саноат миқёсида ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 11 та халқаро ва 11 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 35 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори (DSc) илмий даражасини олиш учун асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та илмий мақола, жумладан 8 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, етти боб, хулосалар, адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 179 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланиб, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, ишнинг мақсади ва вазифалари, тадқиқот объектлари ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган ҳамда тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби **«Дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш учун биологик фаол моддалар манбаи сифатида доривор ўсимликларни қўллаш истиқболлари»** мавзуси бўлиб, доривор ўсимликларни жигар ва сафро йўллари касалликларини олдини олиш ва даволашда қўллаш истиқболларига, тоғ дастарбоши ўсимлигини қўллашнинг ҳозирги кундаги ҳолатига, Ўзбекистон Республикасида рўйхатга олинган ўсимликлар асосидаги сафро ҳайдовчи препаратлар ассортиментини ўрганишга, дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш жараёнида уларга субстанция сифатида ўсимликлардан олинган курук экстрактларнинг аҳамиятини акс эттирган маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлилига ҳамда ўсимликлар асосида олинган капсула шаклидаги дори воситаларини яратишнинг замонавий жиҳатлари таҳлилига бағишланган. Мазкур диссертация ишида юқорида қайд этилган муаммоларнинг долзарблиги кўрсатилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида **«Тадқиқотнинг умумий концепциясини асослаш. Тадқиқотларда қўлланилган материаллар ва усуллар»**да тадқиқотларда ишлатилган доривор ўсимлик хомашёлари, дори субстанциялари, препаратлар, ёрдамчи моддалар, кимёвий ва фармацевтика таҳлиллари учун асбоб-ускуналар рўйхати акс эттирилган.

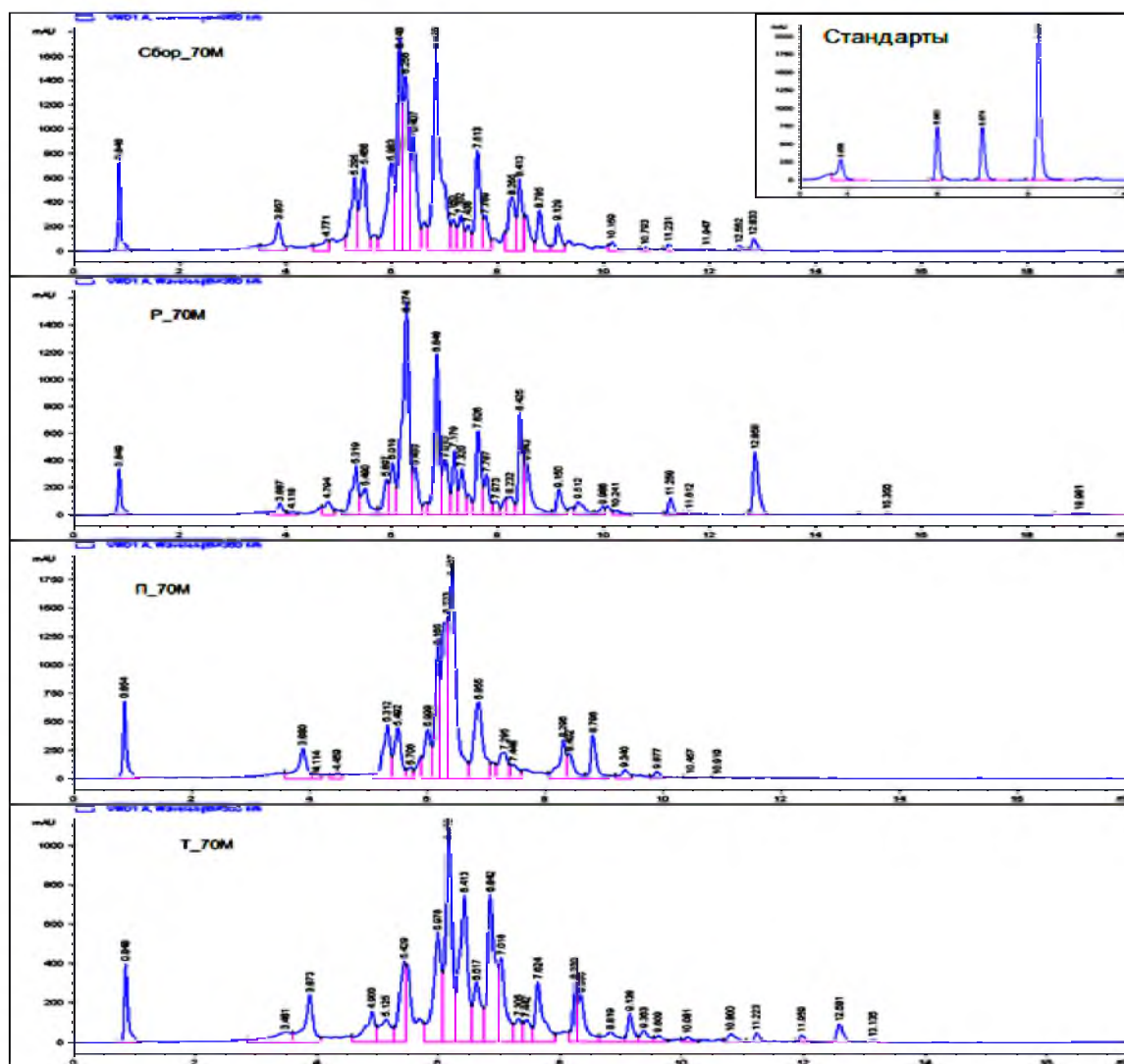
Учинчи боб **«Сафро ҳайдовчи «Трифлос» доривор йиғмасининг таркибини танлаш, технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш»** да сафро ҳайдовчи «Трифлос» доривор йиғмасини яратиш бўйича олиб борилган изланишлар натижалари келтирилган. Фармакологик скрининг натижалари бўйича қуйидаги таркибли: тоғ дастарбоши гуллари 15 қ, мойчечак гуллари 10 қ, оддий бўймодарон ўти 10 қ таркибли сафро ҳайдовчи йиғманинг оптимал таркиби танланган. Мазкур таркиб асосида 50-100 г

«ангро» ва 1,5 ва 2 г қадоклардаги сафро ҳайдовчи «Трифлос» доривор йиғмасини олиш технологияси ишлаб чиқилган.

Сафро ҳайдовчи «Трифлос» доривор йиғмасининг асосий биологик фаол моддалари ўрганилган, фенолкарбон кислоталари (ФКК) ва флавоноид бирикмалари (ФЛБ) ЮССХ ва ЮССХ-МС усуллари билан аниқланган.

ЮССХ усули билан фенол компонентларини таҳлил қилиш. Изланишлар дастурланган УБ детекторли Agilent 1200 хроматографи ёрдамида олиб борилган. Натижалар 1-расмда келтирилган.

1-расмда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, йиғма таркибига кирган ўсимликларнинг ЮССХ профиллари бир-биридан фаркланади. Мазкур хроматограммаларни тайёрланган йиғманинг хроматография профили билан қиёсий ўрганиш йиғма таркибига кирган ҳар бир ўсимликнинг йиғманинг ФКК ва ФЛБ профилидаги микдорини аниқлашга, ва шу билан экстракцион биологик фаол моддалар таркибини фаоллаштиришга асос бўлади.



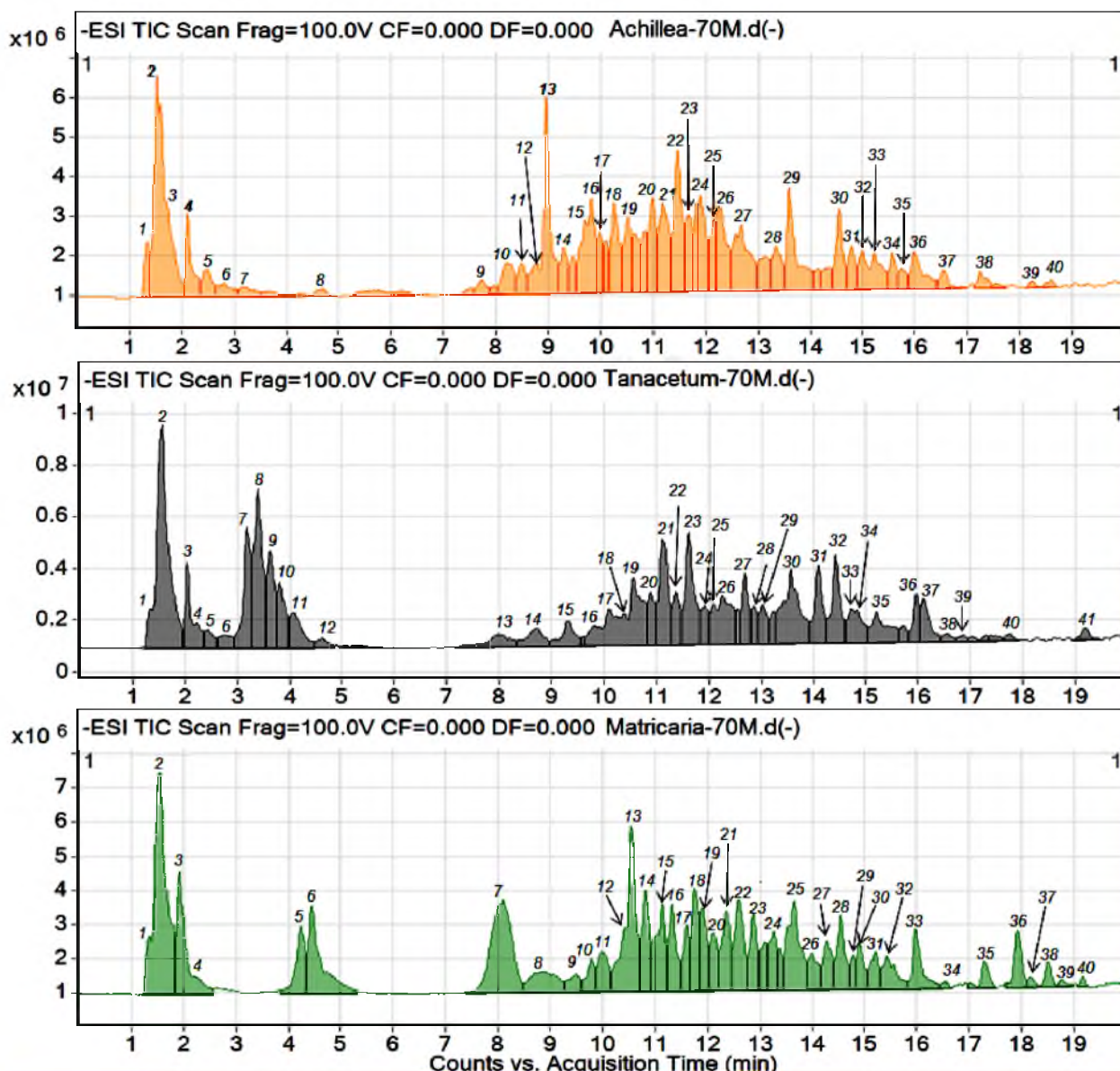
1-расм. Сафро ҳайдовчи «Трифлос» йиғмаси (Сбор) ва йиғма таркибига кирувчи ўсимликларнинг (Р-мойчечак, П-дастарбош, Т-бўймодарон) ЮССХ профиль бўйича экстрактив моддалар таркибини солиштириш натижалари

Фенол компонентларининг ЮССХ-МС таҳлили. ЮССХ-МС таҳлилни Agilent квадрапол масс-спектрометрик детектори билан бирлаштирилган 6400Agilent 1260 Infinity хроматограф ёрдамида олиб борилган.

Изланиш натижалари 2-расмда келтирилган.

2-расмда такдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики ҳар бир ўсимликнинг сув-спиртли экстрактлари 40 дан ортиқ чўккиларни намоён қилган. 1 ва 2 жадвалларда ўсимликлар экстрактив моддаларининг ФКК ва ФЛБ идентификацияси ва микдорий баҳолаш натижалари келтирилган.

Шундай қилиб, ФЛБ таркибни қиёсий ўрганиш (2-жадв.) ўрганилаётган ўсимликларнинг адабиётларда келтирилган флавоноидлар таркиби ҳақидаги маълумотларини тасдиқлаши аниқланди.



2-расм. Сафро хайдовчи «Трифлос» йигмасы таркибига кирган ўсимликлар экстрактларининг ЮССХ-МС хроматограммалари

**Сафро хайдовчи «Трифлос» йиғмаси ва ўсимликлар экстрактлари
таркибидаги фенолкарбон кислоталари (ФКК) миқдори**

№	Хром. комп. чўққиси т.р.	Компонент	RT, дак.	(-)/(+) ESI, m/z	Миқдор*, мг			
					Р	Т	П	С
1.	1	Галл кислотаси глюкозиди	1,50	377/---	31,8	28,0	10,2	18,5
2.	2	Хин кислотаси	1,70	191/---	-	53,1	42,4	29,2
3.	3	Ферулоил-кумарил- хина кислотаси	2,13	499/501	12,2	31,0	13,8	16,3
4.	4	Кофеоил-хин кислотаси	2,21	353/---	13,0	-	8,9	6,5
5.	5	Қахфа кислотаси глюкозиди	4,25	341/343	78,9	-	15,7	24,4
6.	7	Ферула кислотаси глюкозиди	8,02	355/357	33,9	7,2	2,7	11,0
7.	8	Хлороген кислотаси	8,95	353/355	19,4	102,5	8,0	32,5
8.	9	Қахва кислотаси	9,42	179/---	18,1	29,1	11,2	15,4
9.	13	Дикофеоил-хин кислотаси (изомерлар)	10,8 - 12,6	515/517	50,8 (3)	74,2 (3)	70,7 (5)	56,0
10.	27	Кофеоил-ферулоил-хин кислотаси	14,27	529/531	36,1	13,1	-	14,4
11.	32	Розмарин кислотаси	15,42	359/---	18,6	14,0	12,5	19,1

*«Р» -мойчечак, «Т»- бўймодарон, «П» -дастарбош ва «С» -йиғма.

**Сафро хайдовчи «Трифлос» йиғмаси ва ўсимликлар экстрактлари
таркибидаги флавоноидлар (ФЛБ) миқдори**

№	Хром. комп. чўққиси т.р.	Компонент	RT, мин	(-)/(+) ESI, m/z	Миқдор*, мг			
					Р	Т	П	С
1.	10	Лютеолин рутинозиди	9,69	593/595	43,2	71,2	80,2	38,7
2.	11	Рутин	9,98	609/---	61,2	94,8	42,4	55,1
3.	15	Кемпферол-7-О- глюкозиди	11,17	447/449	-	64,4	23,5	21,8
4.	19	Апигенин-7-О- глюкозиди	11,90	431/---	132,3	78,0	-	55,9
5.	21	Кверцетин-гексозил- малонил-гексозиди	12,24	549/551	145,32	118,7	131,3	143
6.	22	Апигенин-7-О- малонил-глюкозид	12,37	517/---	128,3	-	-	39,9
7.	23	Апигенин-7-О-ацетил- глюкозиди	12,87	473/---	114,7	-	-	32,6
8.	24	Кемпферол	13,59	285/287	-	117,7	-	33,4
9.	27	Апигенин	14,54	269/271	108,3	105,1	-	60,8
10.	29	Метил-карнозат	14,90	345/---	46,85	-	47,4	24,3
11.	34	Дигидрокемпферол	16,54	287/288	3,7	43,4	-	13,7
12.	35	Цирзимаритрин	17,28	445/---	61,4	-	18,8	22,8
13.	37	Ахиллицин	18,25	305/---	-	9,8	-	2,3

*«Р» -мойчечак, «Т»- бўймодарон, «П» -тоғ дастарбоши ва «С» -йиғма.

Йиғма таркибига кирган ўсимликларнинг барчаси ўз таркибида флавоноидлар йиғиндиси билан биргаликда кверцетин ва унинг хосилаларини сақлашни инobatга олган ҳолда «Трифлос» йиғмасининг таркибидаги таъсир этувчи моддаларнинг миқдорини аниқлаш учун флавоноидлар йиғиндиси миқдорини кверцетин бўйича қайта ҳисоблаш йўли билан спектрофотометрик усулидан фойдаланилган. Бунда йиғма таркибидаги флавоноидлар йиғиндиси миқдори 0,261-0,279% ташкил қилган.

Хомашени тайёрлаш, табиий-иқлим шароитлари ва хомашёни тайёрлаш жойларига қараб хомашёдаги флавоноидлар миқдорини ўзгарувчанлигини инobatга олган ҳолда флавоноидларни сақлаш нормаларини 0,2% кам бўлмаган миқдорда бўлиши керак деб ўрнатилди. Яроклилик муддати 2 йил деб белгиланди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Сафро хайдовчи «Трифлос» йиғмасидан «Гепافلос» курук экстрактини олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш**» тажрибани математик режалаштириш усулини қўллаш ёрдамида курук экстрактнинг оптимал олиш технологиясини ишлаб чиқишга бағишланган.

Ушбу мақсад учун 5x5 юнон-лотин квадрати асосидаги тўрт факторли тажрибани режалаштириш усули қўлланилган. Мазкур изланишларда флавоноидлар йиғиндисининг экстрагентга ажралиб чиқиш самарадорлигига боғлиқ бир неча факторларнинг таъсири ўрганилган: хомашёнинг майдаланганлик даражаси (А фактор), этил спиртининг концентрацияси (В фактор), гидромодул (хомашё : экстрагент нисбати) (С фактор) ва ҳарорат режими (D фактор). Изланишлар натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Тажрибада қўлланилган факторлар ва уларнинг даражалари

Фактор ва унинг даражаси	Фактор қиймати	Фактор ва унинг даражаси	Фактор қиймати
<i>Хомашёнинг майдаланганлик даражаси (А фактор)</i>		<i>Этил спирти концентрацияси (В фактор)</i>	
a ₁	2-4 мм	b ₁	50%
a ₂	5-7 мм	b ₂	60%
a ₃	8-10 мм	b ₃	70%
a ₄	11-13 мм	b ₄	80%
a ₅	14-16 мм	b ₅	90%
<i>Гидромодуль (С фактор)</i>		<i>Ҳарорат фактори (D фактор)</i>	
c ₁	1:5	d ₁	40 ⁰ С
c ₂	1:10	d ₂	50 ⁰ С
c ₃	1:15	d ₃	60 ⁰ С
c ₄	1:20	d ₄	70 ⁰ С
c ₅	1:25	d ₅	80 ⁰ С

Дункан кўп даражали мезонини қўллаш орқали олинган экстрактлар таркибидаги флавоноидлар йиғиндиси миқдори ҳақидаги маълумотларининг ўртача қийматларидаги фарқлар ўрганилди. Ўсимлик хомашёси майдаланганлик даражасининг экстракция жараёнига таъсири ўрганилганда, уларни қуйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкинлиги аниқланди: a₁ =

$a_2 = a_3 > a_4 > a_5$, яъни хомашёнинг оптимал майдаланганлик даражаси 2-4 мм, 5-7 мм ва 8-10 мм эканлиги аниқланди. Лекин, маълумки ўсимлик хомашёсининг хаддан ташқари майдаланганлиги фақат биологик фаол моддаларни эмас балки балласт моддаларни ҳам ажралиб чиқишига, натижада олинган ажратма ифлосланишига сабаб бўлиши мумкин. Шунинг учун навбатдаги изланишларимиз учун майдаланганлик даражаси 5-7 мм бўлган хомашёдан фойдаланишга қарор қилдик.

Навбатдаги ўрганилаётган фактор–экстрагент сифатида қўлланилган этил спиртининг концентрациясини куйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкинлиги аниқланди: $b_2 = b_3 > b_4 > b_5 > b_1$. Яъни, экстрагентнинг оптимал концентрацияси 60% ва 70% эканлиги аниқланди. Лекин иқтисод нуқтаи назаридан 60% этил спирти мантиқан оптимал деб танланди.

Гидромодулнинг нисбати 1:10, 1:15 ва 1:20 бўлганда тахминан бир хил натижалар олинганлиги сабабли қўлланиладиган экстрагент микдорини тежаш мақсадида 1:10 нисбатдаги гидромодулни қўллаш тавсия этилди. Ҳарорат фактори ўрганилганда 50⁰С ҳарорат ўзининг оптимал натижаларини кўрсатди.

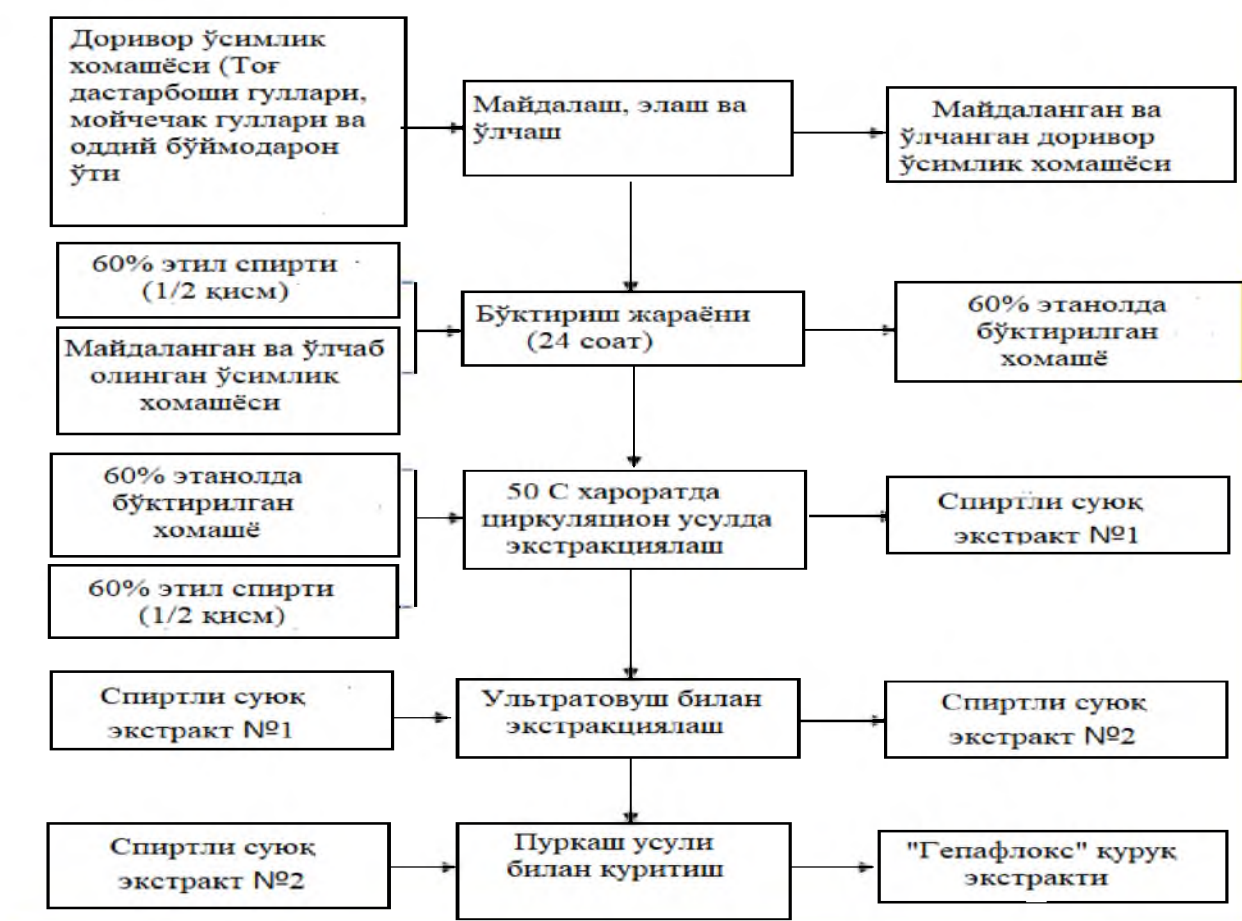
Экстракция жараёнини янада тўлиқроқ олиб бориш мақсадида экстракция жараёнига 10 дақиқа давомида ультратовуш таъсир эттирилди. Бунда ажралиб чиққан флавоноидлар йигиндиси микдорининг 2,34% дан 2,6% гача (1,11 марта) ортиши кузатилди.

Таҷрибани математик режалаштириш усули натижаларига кўра таклиф этилган «Трифлос» сафро ҳайдовчи йигмасидан қуруқ экстрактни олиш технологияси «BALZAM» МЧЖ да саноат шароитида апробациядан ўтказилди.

Технологик жараён схемаси 3-расмда келтирилган.

Олиб борилган изланишлар натижасида ўзига хос ҳидли ва аччиқ мазали оч жигар рангли қуруқ экстракт олинди. Қуруқ экстрактни олиш самарадорлиги $21 \pm 1,53\%$ ни ташкил қилди.

Навбатдаги изланишларда сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси ва «Гепафлос» қуруқ экстрактининг аминокислота таркиби киёсий ўрганилди. Олиб борилган изланишлар натижаси сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси ҳам, «Гепафлос» қуруқ экстракти ҳам ўзининг таркибида 20 дан кам бўлмаган аминокислоталар сақлашини ва уларнинг 8 таси алмаштириб бўлмайдиган аминокислоталар эканлигини кўрсатди. Шунингдек, сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси ва «Гепафлос» қуруқ экстракти аминокислота таркибида глицин аминокислотаси борлиги аниқланди. Унинг микдори йигма таркибида 0,478139 мг/г ни, қуруқ экстракт таркибида 0,757236 мг/г ни ташкил қилди. Глициннинг юқори микдорда сақланиши сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси ва «Гепафлос» қуруқ экстрактининг сафро ҳайдаш фаоллигини келтириб чиқаради. Қуруқ экстракт таркибидаги аминокислоталар микдори (18,64838 мг/г) йигма таркибидаги аминокислоталар микдоридан (8,935527 мг/г) тахминан 2 марта кўп эканлиги аниқланди.



3-расм. «Гепافلос» қуруқ экстрактини олиш технологик схемаси.

Шунингдек 0366-19-сон «Озиқ-овқат маҳсулоти хавфсизлиги гигиеник нормативлари» СанҚваМнинг «Ўсимлик табиий чойлари» боби талабларига биноан ўрганилаётган йиғма ва қуруқ экстракт таркибидаги радионуклидлар миқдорини ўрганиш бўйича изланишлар олиб борилди.

Изланишлар натижалари 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

«Трифлос» сафро ҳайдовчи йиғмаси ва «Гепافلос» қуруқ экстракти таркибидаги радионуклидлар миқдорини аниқлаш натижалари

№ т.р.	Тортма номи ва рақами	Cs -137 (Бк/кг)		Sr -90 (Бк/кг)	
		Ҳақиқий қийматлар	СанПиН бўйича кўрсаткич	Ҳақиқий қийматлар	СанПиН бўйича кўрсаткич
1.	3-«Трифлос» сафро ҳайдовчи йиғмаси	1,56	200	0,51	100
2.	4-«Гепافلос» қуруқ экстракти	1,72	200	0,82	100

4-жадвалда келтирилган маълумотлардан маълум бўлдики, текширилаётган намуналар таркибидаги радионуклидлар цезий ва стронцийнинг излари борлиги аникланди ва уларнинг миқдори рухсат этилган миқдорлардан анча паст экан, ва демак ЎзР СанҚваМ № 0366-19 талабларига жавоб беради, доривор йигма ва курук экстрактни сифатлилиги ва безарарлигини тасдиқлайди ҳамда мазкур дори воситалари таркибига кирган доривор ўсимликларнинг ўсиш зоналарининг экологик тозаллигини тасдиқлайди.

Сафро ҳайдовчи «Трифлос» йигмаси ва «Гепафлос» курук экстракти элемент таркибини киёсий ўрганиш натижалари улар таркибида 31 элемент борлигини, улардан темир, кальций, магний, марганец, мис, молибден, фосфор, хром ва рух ўзларининг биологик фаолликлари бўйича организм фаолиятига ижобий таъсир кўрсатадиган зарур элементлар ҳисобланадилар. Ҳамда кўргошин, кадмий, симоб ва маргимушларнинг миқдори талаб этиладиган норма чегарасидан чиқмаслиги аникланди.

Навбатдаги изланишлар «Гепафлос» курук экстрактини стандартлаш ва яроклилик муддатини аниклашга бағишланди. Олиб борилган изланишлар натижасида «Гепафлос» курук экстрактини сақлаш муддати 2,5 йил деб белгиланди.

Диссертациянинг «**Гепафлос» капсулаларини ишлаб чиқиш ва стандартлаш**» номли бешинчи боби курук экстракт асосида олинган капсулалар учун оптимал таркиб ва технологияни танлаш, сифатини баҳолаш ва биофармацевтик кўрсаткичларини ўрганиш бўйича олиб борилган изланишларга бағишланди.

«Гепафлос» курук экстрактининг технологик кўрсаткичларини ўрганиш мазкур экстракт асосан майда фракциялардан ташкил топган полидисперс кукун эканлиги ва сочилувчанлиги ($0,614 \cdot 10^{-3}$ кг/с), силкитишдан олдин ва кейин сочилувчан зичлиги ($292,7$ кг/м³ и $431,5$ кг/м³) ҳамда табиий оғиш бурчаги (62 град.)ни ташкил қилган нопозитив бўлган кукун эканлигини кўрсатди. Олинган маълумотлар капсула массаси хусусиятларини яхшилаш мақсадида унинг таркибига ёрдамчи воситаларни қўшиш зарур эканлигини ҳамда сифатли маҳсулот олиш мақсадида уларни ишлаб чиқаришда махсус технологик операцияларни қўллаш зарурлигини тақозо этади.

5 жадвалда ёрдамчи моддаларнинг турли гуруҳларини қўллаш орқали олинган капсула массаларининг таркиблари келтирилган.

5 жадвал

«Гепафлос» капсулалари композицияларининг таркиби

№	Таъсир этувчи модда ва ёрдамчи воситаларнинг номлари	Таъсир этувчи ва ёрдамчи моддаларнинг миқдори				
		Таркиб 1	Таркиб 2	Таркиб 3	Таркиб 4	Таркиб 5
1.	«Гепафлос» курук экстракти	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг
2.	МКЦ	50 мг	50 мг	70 мг	70 мг	100 мг
3.	Картошка крахмали	20 мг	-	30 мг	-	-

4.	Маккажўхори крахмали	-	20 мг	-	20 мг	-
5.	Лактоза	30 мг	30 мг	-	10 мг	-
6.	Натрий гликолят крахмали	13 мг	13 мг	13 мг	13 мг	13 мг
7.	Коллоид кремний диоксиди	2 мг	2 мг	2 мг	2 мг	2 мг
8.	Магний стеарати	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг
9.	Ўртача оғирлик	420 мг	420 мг	420 мг	420 мг	420 мг

Юқорида келтирилган таркибдаги капсула массаларининг технологик кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

«Гепафлор» капсулалари учун капсула массаларининг технологик кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

№	Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Олинган натижалар				
		1 таркиб	2 таркиб	3 таркиб	4 таркиб	5 таркиб
1.	Сочилувчанлик, $\cdot 10^{-3}$ кг/с	5,37 $\pm$ 0,98	4,39 $\pm$ 0,83	3,74 $\pm$ 0,68	8,23 $\pm$ 1,12	8,91$\pm$0,94
2.	Сочилувчан зичлик, кг/м ³	406,11 $\pm$ 16,4	336,49 $\pm$ 24,3	316,82 $\pm$ 10,9	691,07 $\pm$ 23,1	746,32$\pm$18,4
3.	Силкитгандан сўнг сочилувчан зичлик, кг/м ³	469,52 $\pm$ 19,6	394,61 $\pm$ 18,90	376,18 $\pm$ 14,37	739,67 $\pm$ 20,93	781,16$\pm$21,7
4.	Табиий оғиш бурчаги, град.	42,7 $\pm$ 2,6	44,3 $\pm$ 4,1	46,6 $\pm$ 3,8	39,6 $\pm$ 2,2	34,2$\pm$2,5
5.	0,2-0,5 мм катталикдаги фракциялар улуши, %	91,1 $\pm$ 1,8	84,7 $\pm$ 2,3	78,5 $\pm$ 2,7	93,70 $\pm$ 3,1	97,4$\pm$2,2
6.	Қолдиқ намлик, %	3,73 $\pm$ 0,43	4,02 $\pm$ 0,66	4,36 $\pm$ 0,48	3,68 $\pm$ 0,31	3,16 $\pm$0,30
7.	Парчаланиш, мин.	10,40 $\pm$ 1,05	11,35 $\pm$ 0,55	13,05 $\pm$ 1,15	9,20 $\pm$ 0,25	9,15 $\pm$0,20

Капсула массасини капсулаларга тўғри жойлаштириш учун 0,2-0,5 мм катталикдаги фракциялар улуши умумий капсула массасининг 85% кам бўлмаган ҳажмини ташкил этиши керак. Мазкур талабга 1 таркиб (91,1 $\pm$ 1,8%), 4 таркиб (93,70 $\pm$ 3,1%) ва 5 таркиб (97,4 $\pm$ 2,2%) композициялар жавоб берди. 2 таркиб ва 3 таркиб композицияларда 0,2-0,5 мм катталикдаги фракциялар улуши 84,7 $\pm$ 2,3% и 78,5 $\pm$ 2,7% ни ташкил қилди.

0,2-0,5 мм катталикдаги фракциялар улуши оптимал бўлган таркибларда сочилувчанлик кўрсаткичининг яхшиланганлиги кузатилди; 1 таркиб (5,37 $\pm$ 0,98 $\cdot 10^{-3}$ кг/с) ҳамда 4 таркиб ва 5 таркибда уларга яқин бўлган кўрсаткичлар кузатилди (8,23 $\pm$ 1,12%) ва (8,91 $\pm$ 0,94%). Жумладан, уларда сочилувчан зичлик (316,82 $\pm$ 10,93 дан 746,32 $\pm$ 18,43 кг/м³ гача) ва табиий оғиш бурчаги (34,2 $\pm$ 2,5 дан 46,6 $\pm$ 3,8 гача) кўрсаткичларининг ҳам ижобий томонга ўзгарганлиги кузатилди. Энг яхши кўрсаткичлар 5 таркибда кузатилди. «Парчаланиш» кўрсаткичи ҳам НХ талабларига жавоб берди: мазкур кўрсаткич 9,15 $\pm$ 0,20 мин. дан 13,05 $\pm$ 1,15 мин. гача оралигида бўлди.

«Гепафлокс» капсулалари таркибидаги кверцетинга нисбатан ҳисобланган флавоноидлар йиғиндиси миқдорини аниқлаш бир капсула таркибида уларнинг миқдори $1,87 \pm 1,05\%$ (7,4 мг/капс) эканлиги аниқланди.

Илк бор ишлаб чиқилган «Гепафлокс» капсулалари учун «Эриш» тестини ўтказиш шароитлари танланди. Эритиш муҳити тури ва унинг ҳажми БФМ миқдорини аниқлаш услубидан келиб чиққан ҳолда танланди: кверцетин бўйича қайта ҳисобланган флавоноидлар йиғиндиси миқдорини аниқлаш услубининг сезувчанлигидан келиб чиққан ҳолда эритиш муҳити сифатида тозаланган сув танлаб олинди, унинг миқдори эса 500 мл деб белгиланди. Изланиш олиб бориш ҳарорати тана ҳароратига яқин ҳарорат танланди ва у $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ни ташкил қилди.

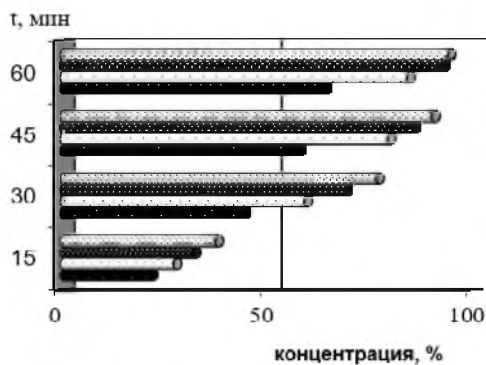
«Гепафлокс» капсулалари эришини кажаванинг турли хил тезликларида: 50 ай/дақ, 100 ай/дақ, 150 ай/дақ, 200 ай/дақ олиб борилди. Ҳар 15 дақиқада эритувчи муҳитга ўтган биологик фаол моддалар миқдорини аниқлаш учун намуналар олиб турилди. Кажаванинг оптимал тезлигини танлаш учун олиб борилган изланишлар натижалари 4-расмда келтирилган.

4-расмда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики кажаванинг минимал тезликда айланишида (50 ай/мин) биологик фаол моддаларнинг ажралиши минимал бўлган ва 15, 30, 45, 60 дақиқаларда 21,63%, 44,3% и 57,6% и 63,9% ташкил қилган. ЎЗР Давлат Фармакопеяси талабларига биноан 45 дақиқа мобайнида 70% дан ортиқ биологик фаол моддалар ажралиб чиқиши белгиланганлигини инобатга олиб, кейинги изланишларимиздан кажаванинг 50 ай/мин тезликда айланадиган режими олиб ташланди.

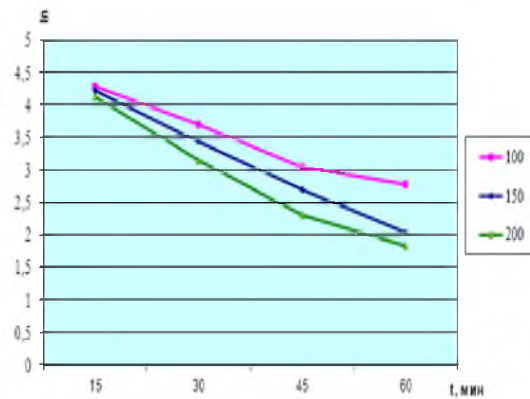
Кажавани айланиш тезлигининг ортиши билан эриш муҳитига ажралиб чиқаётган кверцетинга нисбатан аниқланган флавоноидлар йиғиндиси миқдорининг ортиши кузатилган. Жумладан, кажаванинг айланиш тезлиги 100 ай/дақ ташкил этганда мазкур кўрсаткич 27,3%, 59,0% и 79,1% и 83,8% ни ташкил қилган. 150 ва 200 ай/дақ тезликда эса 45 дақиқада муҳитга 85,2% и 89,8%, изланишларни тўлиқ олиб борилган даврида - 92,3% и 93,7% ташкил қилган.

Кажаванинг оптимал тезлигини танлашнинг илмий асослаш мақсадида таъсир этувчи модданинг ажралиш кинетикаси кажаванинг 100, 150 ва 200 ай/дақ тезликлари учун ҳисоблаб чиқилди (5-расм). Изланишлар натижаси биринчи тартибли тенглама талабларига кажаванинг айланиш тезлиги 150 ай/дақ тугри келишини кўрсатди. Мазкур тезлик оптимал деб танлаб олинди.

«Гепафлокс» капсулаларини қуйидаги кўрсаткичлар бўйича стандартлашдан ўтказилди: тавсифи, капсула таркибининг ўртача оғирлиги ва ўртача оғирликдан оғиши, парчаланиш, эриш, микробиологик тозалик, флавоноидлар йиғиндисининг миқдори. Олиб борилган изланишлар мазкур капсулалар уларга қўйилган норматив ҳужжатлар талабига жавоб бериши белгиланди.



4-расм. "Гепифлокс" капсулаларидан кверцетинга нисбатан хисобланган флавоноидлар йиғиндисини ажралишининг кажаванинг айланиш тезлигига боғлиқлиги



5-расм. "Гепифлокс" капсулаларидан флавоноидлар йиғиндисини ажралишининг кажаванинг айланиш тезлигига боғлиқлиги

Капсулалар баркарорлигини ўрганиш узок муддатли тадқиқотлар усули билан амалга оширилди. Ўтказилган тажрибалар асосида «Гепифлокс» капсулаларининг сақлаш муддати 2,5 йил деб белгиланди.

Диссертациянинг «Гелрем» капсулалари технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш усуллари тақомиллаштириш» номли олтинчи боби тоғ дастарбоши ва аччиқ эрмон қуруқ экстрактларини олиш технологияларини ишлаб чиқиш, уларни сифатини баҳолаш, таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда стандартлаш усуллари тақомиллаштиришга бағишланган.

Бирламчи изланишлар «Гелрем» капсулалари таркибига кирган тоғ дастарбоши ва аччиқ эрмон қуруқ экстрактларини олиш технологияларини ишлаб чиқишга йўналтирилди. Тажрибалар давомида хомашё таркибидаги биологик фаол моддаларнинг ажралиб чиқиши тўлалигини таъминлайдиган факторларнинг таъсири ўрганилди: экстрагент концентрацияси, хомашё ва экстрагент нисбати, экстракция усули, ўсимлик хомашёсининг майдаланганлик даражаси, ҳарорат фактори ва б.

Олиб борилган изланишлар натижалари 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвалдаги маълумотлар иккала экстракт учун экстрагент сифатида 70% этанол оптимал экстрагент эканлиги, экстракция учун эса циркуляцион экстракция усули энг оптимал эканлигини тасдиқлади. Иқтисодий самарадорлик нуқтаи назаридан 1:10 нисбатдаги гидромодул танлаб олинди, хомашёнинг оптимал майдаланганлик даражаси эса 2-5 мм танлаб олинди. Лекин аччиқ эрмон учун экстракция ҳарорати 30°C, тоғ дастарбоши учун экстракция ҳарорати 60°C ни ташкил қилди.

Шунингдек, олинган қуруқ экстрактларнинг сифати баҳоланди, натижада уларнинг барча кўрсаткичлари норматив ҳужжатлар талабларига жавоб бериши кузатилди.

Алоҳида олинган аччиқ эрмон ва тоғ дастарбоши экстрактлари ҳамда уларнинг доривор хомашё билан аралашмаларининг технологик кўрсаткичлари ўрганиш бўйича изланишлар олиб борилди. Олиб борилган изланишлар натижалари 8-жадвалда келтирилган.

**Тоғ дастарбоши ва аччиқ эрмон биологик фаол моддаларининг
турли факторлар таъсирида ажратма таркибига чиқиш натижалари**

Фактор	Фактор қиймати	Лютеолин бўйича флавоноидлар йигиндиси миқдори (тоғ дастарбоши)	Рутин бўйича флавоноидлар йигиндиси миқдори (аччиқ эрмон)
Этанол концентрацияси	40%	7,66±0,21%	0,40±0,015%
	70%	8,14±0,16%	0,43±0,03%
	90%	7,13±0,24%	0,37±0,011%
Экстракция усули	мацерация	6,55±0,18%	0,32±0,009%
	перколяция	7,49±0,25%	0,35±0,010%
	циркуляцион экстракция	8,26±0,31%	0,43±0,026%
Гидромул	1:10	8,07±0,19%	0,39±0,022%
	1:20	8,16±0,27%	0,41±0,016%
	1:30	8,18±0,16%	0,41±0,021%
Хомашёнинг майдаланганлик даражаси	2-5 мм	8,11±0,23%	0,43±0,008%
	6-9 мм	7,90±0,18%	0,41±0,019%
	10-13 мм	7,74±0,36%	0,38±0,021%
Ҳарорат	30 °C	7,67±0,25%	0,42±0,018%
	60 °C	8,12±0,18%	0,42±0,011%
	90 °C	7,84±0,33%	0,35±0,020%

**Тоғ дастарбоши ва аччиқ эрмон экстрактларининг ҳамда уларнинг
доривор хомашё билан аралашмаларининг технологик кўрсаткичлари**

№	Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Ўлч. бирл.	Тоғ дастарбоши қурук экстракти	Аччиқ эрмон қурук экстракти	Капсула массаси (қурук экстрактлар ва кукунсимон доривор хомашёнинг аралашмаси)
1.	Фракцион таркиб: +1000 мкм - 1000+500 мкм - 500+250 мкм -250+160 мкм -160 мкм	%	0,8 9,20 28,17 49,46 12,37	0,43 7,38 24,49 51,72 15,98	18,12 28,41 39,29 10,57 3,61
2.	Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	2,64	2,39	5,14
3.	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	215,60	194,07	573,11
4.	Силкитишдан кейин сочилувчан зичлик	г/см ³	241,53	228,12	608,64
5.	Табиий оғиш бурчаги	град.	67	68	42
6.	Қолдиқ намлик	110°C 3 мин, %	4,16	3,96	3,06

Технологик кўрсаткичларининг киёсий ўрганиш курук экстрактларнинг аралашмаларига кукун кўринишидаги доривор ўсимлик хомашёсини кўшилгандан кейин уларнинг салбий кўрсаткичлари яхшиланганлиги кузатилди. Мазкур жараён капсула массасини капсулаларга жойлашда кўшимча ёрдамчи моддаларни кўшиш заруратини тугдирмайди. Танланган капсула массасига фақат капсула массасининг сирпанувчанлик хусусиятини яхшилаш мақсадида магний стеарат кўшилди.

Олинган препаратнинг сифатини назорат килиш жараёнини оптималлаштириш мақсадида ҳамда 2021 йилда Ўзбекистон Республикасининг Давлат Фармакопеяси нашр этилганлигини инобатга олган ҳолда мазкур препаратнинг корхона фармакопея мақоласи лойиҳасининг “Чинлиги” бўлимига ўзгартириш ва кўшимчалар киритилди. Мазкур кўшимчалар ва ўзгартиришлар дори воситаси таркибидаги тоғ дастарбоши ва аччиқ эрмонни артабсин ва флавоноидлар бўйича чинлигини аниқлаш имконини беради. Шунингдек КФМ лойиҳасига «Пестицидларнинг қолдиқ миқдори» бўлими кўшилди.

Киритилган ўзгартириш ва кўшимчалар натижалари 9-жадвалда келтирилган.

9-жадвал

ЎЗР ДФ талабларига биноан «ГЕЛРЕМ®» препарати
Спецификациясига киритилган ўзгартириш ва кўшимчалар

«Чинлик» боби	Йўқ	0,3 г капсула массасини 15 мл хлороформ билан оғзи зич беркитилган қолбада силкитилади, ҳосил бўлган экстракт филтрланади, филтрат сув ҳаммомида тахминан 1 мл қолгунча буглатилади, 5 мл диметиламино-бензальдегиднинг сульфат кислотасидаги эритмасидан кўшилади ва 5 дақиқа давомида сув ҳаммомида қиздирилади. Эритма тўқ қизил рангга киради (артабсин).
Аччиқ эрмон ўти Сифат реакцияси		
Тоғ дастарбоши гуллари. Сифат реакцияси	Йўқ	0,5 г капсула массасини 5 мл 96% спирт билан пробиркада сув ҳаммомида 1 дақиқа давомида қиздирилади, кейин ҳона ҳароратигача совутилади ва коғоз филтр орқали филтрланади. Ҳосил бўлган эритмага 0,05 г магний кукуни ва 0,5 мл концентранган хлорид кислотаси кўшилади, аста-секин қизил-жигар ранг ҳосил бўлади (флавоноидлар).
Пестицидларнинг қолдиқ миқдори	Йўқ	ЎЗР ДФ 2.8.13 моддаси ҳамда ЎЗР 0366-19-сон «Озиқ-овқат маҳсулоти хавфсизлиги гигиеник нормативлари». СанҚваМ талабларига биноан препарат таркибида гексахлорцикло-гексан (α-, β-, δ-, ε-, γ изомерлар йигиндиси) миқдори 0,1 мг/кг дан кўп бўлмаслиги, ДТТ ва унинг метаболитлари 1 мг/кг дан кўп бўлмаслиги, шунингдек гептахлор ва альдрин бўлмаслиги керак.

Дори воситасининг барқарорлигини ўрганиш, таҳлил қилинаётган кўрсаткичларнинг 2 йил мобайнида барқарорлигини кўрсатди.

Диссертациянинг «Фитогеп-5» биологик фаол қўшимчасини олиш технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган еттинчи бобида «Фитогеп-5» куруқ экстрактини олиш, унинг технологик хусусиятларини ўрганиш ҳамда капсула кўринишидаги биологик фаол қўшимча таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олиб борилган изланишлар натижалари келтирилган.

Доривор ўсимликларнинг хусусиятлари ва уларнинг таркибидаги микроэлемент ва аминокислота таҳлилларига асосланган ҳолда БФҚ ишлаб чиқиш учун қўйидаги таркиб: жигар ва ўт қопи касалликларини даволашда қўлланиладиган асосий даволашга қўшимча восита сифатида ҳазм қилиш жараёнларини меъёрлаштирадиган, жигар функционал ҳолатини яхшилайдиган ҳамда сафро ажралиб чиқиш функциясини фаоллаштирадиган қалампир ялпиз барглари, тешик далачай ўти, мойчечак гуллари, самарқанд бўзночи гуллари ва тоғ дастарбоши гуллари 10:10:20:20:20 нисбатда танлаб олинди.

Олиб борилган изланишлар натижасида ранги оч жигар рангдан жигар ранггача бўлган, ўзига хос хидли куруқ экстракт олишга муваффақ бўлинди. Куруқ экстрактни олиш самарадорлиги 18,4%ни ташкил қилди.

Изланишлар натижалари 10-жадвалда келтирилган.

10-жадвал

«Фитогеп-5» БФҚ куруқ экстрактининг технологик хусусиятлари

№	Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Ўлч. бирл.	«Фитогеп-5» БФҚ куруқ экстракти
1.	Ранги		Оч жигар рангдан жигар ранггача
2.	Хиди		Ўзига хос кучсиз
3.	Ташки кўриниши		Аморф порошок
4.	Фракцион таркиб: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 315 мкм -350 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 150 мкм -150 + 80 мкм -80 мкм	%	1,1 16,5 29,8 40,8 9,1 1,5 1,2
5.	Сочилувчанлик	кг/с 10 ⁻³	Йўқ
6.	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	212,3
7.	Табиий оғиш бурчаги	град.	68,4
8.	Қолдиқ намлик	100°C, %	8,6

10-жадвалда келтирилган маълумотлардан олинган маҳсулот куруқ экстрактларга капсула массасини олиш учун қўйиладиган сочилувчанлик, табиий оғиш бурчаги ва қолдиқ намлик кўрсаткичлари бўйича талабларга жавоб бермаслиги кўриниб турибди.

Шунинг учун навбатдаги изланишларимизнинг мақсади оптимал капсула массасини олиш учун ёрдамчи моддаларни танлашдан иборат бўлди.

11-жадвалда «Фитогеп-5» БФҚ капсулалари композицияларининг ёрдамчи моддалар хар хил нисбатларидаги таркиблари келтирилган.

11-жадвал

**«Фитогеп-5» БФҚ капсулалари композицияларида ёрдамчи
моддалар турли нисбатларидаги таркиблари**

№	Таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар номлари	Таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар миқдори		
		1 таркиб	2 таркиб	3 таркиб
1.	Курук экстракт	200 мг	200 мг	200 мг
2.	Мальтодекстрин	110 мг	120 мг	130 мг
3.	Картофел крахмали	36,5	26,5 мг	16,5 мг
4.	Магний стеарат	3,5 мг	3,5 мг	3,5 мг
5.	Ўртача оғирлик	350 мг	350 мг	350 мг

Навбатдаги изланишларимизда юқорида келтирилган композицияларнинг технологик хусусиятлари ўрганилди.

Изланишлар натижалари 12-жадвалда келтирилган.

12-жадвал

**«Фитогеп-5» БФҚ капсулалари композицияларининг
технологик хусусиятлари**

№	Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Ўлч. бирл.	«Фитогеп-5» БФҚ капсула массаси		
			1 таркиб	2 таркиб	3 таркиб
1.	Фракцион таркиб: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 315 мкм -350 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 150 мкм -150 + 80 мкм -80 мкм	%	1,2 16,8 29,8 40,4 9,1 1,5 1,2	1,4 17,2 29,4 39,7 9,2 1,7 1,4	1,7 17,5 29,1 38,7 9,4 1,9 1,7
2.	Сочилувчанлик	кг/с 10 ⁻³	4,87	4,87	4,34
3.	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	569,1	574,3	576,8
4.	Табиий оғиш бурчаги	град.	44,2	38,4	38,4
5.	Қолдиқ намлик	100°C, %	5,07	4,89	4,89

12-жадвалда келтирилган маълумотлардан капсула массаси таркибига киритилган ёрдамчи моддаларнинг миқдори ва нисбати унинг технологик хусусиятларига таъсир кўрсатиши кузатилди.

Технологик хусусиятларининг оптимал кўрсаткичлари 2 таркиб композициясида кузатилди. Бунда сочилувчанлик, табиий оғиш бурчаги ва қолдиқ намлик каби асосий кўрсаткичлар оптимал чегарада эканлиги аниқланди. Шунинг учун 2 таркиб «Фитогеп-5» БФҚ капсулаларини олиш учун идеал таркиб деб топилди.

ХУЛОСА

1. «Трифлос» сафро ҳайдовчи йигмаси учун оптимал технология ва стандартлаш усуллари таклиф этилди. Олиб борилган тадқиқотлар натижаларига асосан «Дори воситалари, тиббӣ буюмлар ва тиббӣ техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан «Тошкент вилояти Дори-Дармон» АЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган корхона фармакопея мақоласи (КФМ 42 Уз-02018576-4751-2021) тасдиқланди ва тиббиётда қўллашга рухсат этилди (гувоҳнома DV/M 03972/11/21).

2. ЮССХ-МС усули ёрдамида «Трифлос» сафро ҳайдовчи йигма таркибида 40 дан ортиқ фенол бирикмалар мавжудлиги исботланди. Олинган натижаларга асосан ушбу йигмани розмарин кислотаси (19,1 мг/100 г) ва кверцетин (143 мг/100 г) бўйича стандартлаш таклиф этилди.

3. 5x5 юнон-лотин квадратида асосланган тўрт факторли тажриба усулидан фойдаланиб, «Трифлос» сафро ҳайдовчи йигмадан курук экстракт олишда экстракция жараёни учун оптимал шароитлар танланди. Ультратовуш таъсиридан фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги илмий асосланди: бунда БФМнинг ажралиб чиқиши 2,6% гача ошди. Курук экстракт унуми 21% ни ташкил этгани исботланди.

4. «Трифлос» йигмаси ва унинг асосидаги «Гепафлос» курук экстрактининг аминокислота таркибини қиёсий ўрганиш натижаларига асосан глициннинг юқори микдори (мос равишда 0,48 мг/г ва 0,76 мг/г) аниқланди, бу эса дори воситаларининг яққол намоён этган сафро ҳайдовчи таъсирини исботлайди.

5. «Гелрем®» капсуласининг таркибий қисмлари бўлган тоғ дастарбоши гуллари ва аччиқ эрмон ўтининг курук экстрактларини олиш технологияси таклиф этилди. «Дори воситалари, тиббӣ буюмлар ва тиббӣ техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан «Дастарбош курук экстракти» ва «Эрмон курук экстракти» учун «Remedy Group» МЧЖ ҚК билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган корхона фармакопея мақолалари (КФМ 42 Уз-22175941-1708-2021, КФМ 42 Уз-22175941-1707-2021) тасдиқланди.

6. Антигельминт таъсирга эга «Гелрем» капсулаларининг оптимал таркиби ва мўътадил технологияси таклиф этилди. Капсулалар таркибига майдаланган ўсимлик хом ашёсини киритиш капсуланадиган массанинг технологик хоссаларини яхшилаши ҳамда фармакотерапевтик фаоллигини кучайтириши исботланди. «Дори воситалари, тиббӣ буюмлар ва тиббӣ техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан «Гелрем®» капсулалари учун корхона фармакопея мақоласи (КФМ 42 Уз-22175941-1709-2021) тасдиқланди ва тиббиётда қўллашга рухсат этилди (гувоҳнома DV/M 00684/03/16).

7. «Гелрем®» капсулаларининг технологияси «Remedy Group» МЧЖ ҚК базасида саноат шароитида синовдан ўтказилди (СР-42-Уз-03873/22175941-

1407-2012) ва ушбу технология маҳаллий антигельминт дори воситасини саноат миқёсида ишлаб чиқариш учун таклиф этилди.

8. «Фитогеп-5» Биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар (Ts 28275514-004:2020) ва ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 28275514-004:2020) ЎзР ССВ ҳузуридаги санитария-эпидемиология назорати Маркази томонидан тасдиқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

АБДУРАХМОНОВА НАРГИЗА АБДУМАЖИДОВНА

**РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК НА ОСНОВЕ ЦВЕТКОВ
ПИЖМЫ ЛОЖНОТЫСЯЧЕЛИСТНИКОВОЙ**

**15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия
15.00.01 – технология лекарств**

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

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.3.DSc/Far25

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научные консультанты:	Ибрагимов Абдулла Якубович доктор фармацевтических наук, профессор
	Кариева Ёкут Сайдкаримовна доктор фармацевтических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Комилов Хожиясрор Масъудович доктор фармацевтических наук, профессор
	Халилов Равтанжон Муратджанович доктор технических наук, ведущий научный сотрудник
	Абдуллабекова Вилоятхон Нуриллабековна доктор фармацевтических наук, профессор
Ведущая организация:	Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. А.С.Султанова

Защита диссертации состоится «16» августа 2022 г. в 10⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 33 по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Автореферат диссертации разослан «10» августа 2022 года (реестр протокола рассылки № 38 от «10» августа 2022 г.).



К.С.Ризаев
Председатель Научного совета по
присуждению ученых степеней, д.м.н.

Х.Р.Тухтаев
Заместитель секретаря Научного совета по
присуждению ученых степеней, д.фарм.н.,
профессор

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения более 90% жителей стран Африки, Азии и Латинской Америки страдают гельминтозами, которые по числу заболеваемости занимают третье место в мире и из 50 млн. человек, ежегодно умирающих в мире от разных заболеваний, причиной смертности более чем у 16 млн. являются именно инфекционные и паразитарные заболевания. Также в отчетах данной организации отмечено, что в показателях общей смертности населения планеты заболевания желудочно-кишечного тракта занимают ведущее пятое место. В связи с этим, важное значение имеет разработка эффективных, малотоксичных комплексных лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе экстрактов из лекарственного растительного сырья, их стандартизация, установление норм качества, а также доказательство терапевтической эффективности доклиническими и клиническими исследованиями.

Во всем мире ведутся научные исследования по созданию оригинальных лекарственных средств и биологически активных добавок на основе местных лекарственных растений, изучению состава их биологически активных веществ, показателей качества, фармакологической эффективности и стабильности. В этой связи особое внимание уделяется исследованиям по разработке сборов, обладающих желчегонной и антигельминтной активностью, проведению их товароведческого анализа, изучению основных групп биологически активных веществ, стандартизации и внедрению в практическую медицину, полученных на их основе, различных лекарственных форм.

В республике достигнуты определенные научные результаты в оказании населению качественной медицинской помощи в области широкомасштабных исследований по изучению отечественных лекарственных растений, внедрению их в официальную медицину, разработке современных методов стандартизации, решению вопросов импортозамещения. В стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы, отмечены такие важные задачи, как «Доведение доли лекарственных и медицинских средств отечественного производства до 80 процентов....»³. В этой связи важное значение имеет расширение ассортимента лекарственных средств и БАД на основе лекарственных растений, отвечающих требованиям современных норм качества и гармонизация их в соответствии с требованиями международных нормативных документов, а также внедрение их в отечественное фармацевтическое производство.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-4670 от 10 апреля 2020 года «О мерах по охране,

³ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28.01.2022 г. «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы»

культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», ПП-4901 от 26 ноября 2020 года «О мерах по расширению масштаба научных исследований о выращивании и переработке лекарственных растений, развитии налаживания их семеноводства», ПП-251 от 20 мая 2022 года «О мерах по организации культурного выращивания, переработки и широкого использования лекарственных растений в лечении», а также Указом Президента Республики Узбекистан УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022 - 2026 годах» и УП-139 от 20 мая 2022 года «О мерах по созданию цепочки добавленной стоимости посредством эффективного использования сырьевой базы и поддержки переработки лекарственных растений», 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».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴. Научные исследования по разработке и совершенствованию технологии получения лекарственных форм из многокомпонентных растительных композиций или сборов, их стандартизации, обеспечению стабильности осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: Wisconsin-State University, Ohio State University (США); University of Alberta (Канада); Pharmaceutical and Food safety Bureau, Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония); Sagar Institute of Pharmaceutical Sciences (Индия); Kampala International University (Уганда); Российском университете Дружбы народов, Санкт-Петербургским государственным химико-фармацевтическим университетом, Пятигорской государственной фармацевтической академии (Российская Федерация); Национальном фармацевтическом университете (Украина).

В результате научных исследований, проведенных в мировых ведущих центрах по фармакогностическому и фитохимическому изучению лекарственных растений, разработке методов выделения из них биологически активных веществ, определению соответствия их качества требованиям нормативных документов получен ряд научных результатов, в том числе: определены флавоноиды в цветках тысячелистника обыкновенного (Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry, Болгария); установлен компонентный состав эфирного масла в суспензии культуры тысячелистника обыкновенного методами ГХ и ГХ-масс спектроскопии (Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências de

⁴ Обзор международных научных исследований проведен с использованием следующих источников: www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, mntk.ru, www.retinajournal.com, www.djo.harvard.edu, webofscience.com, www.pubmed.com, www.elsevier.com, www.pediatrics.org, www.oxfordjournals.org.

Lisboa, Португалия), методом капиллярного электрофореза разработана методика количественного определения рутина в желчегонном сборе (Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Российская Федерация); исследован компонентный состав летучей фракции ацетонитрильных вытяжек желчегонного растительного сбора и отдельных видов сырья, входящих в его состав (Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Российская Федерация); для официального желчегонного сбора предложена методика количественного определения гидроксикоричных кислот методом спектрофотометрии по хлорогеновой кислоте (Сибирский государственный медицинский университет, Российская Федерация); доказано наличие флавоноидных соединений в желчегонных сборах (Научно-производственная корпорация «Государственный научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР, Российская Федерация); определен флавоноидный состав цветков пижмы обыкновенной (Самарский Государственный медицинский университет, Российская Федерация).

В мире по изучению лекарственных растений и получению на их основе лекарственных средств и биологически активных добавок проводится ряд исследований, в том числе в следующих приоритетных направлениях: подбор композиций, обладающих желчегонным и антигельминтным действием, получение на их основе субстанций; применение современных инструментальных методов анализа для идентификации биологически активных веществ в составе фитопрепаратов; гармонизация методов анализа в соответствии с требованиями международных нормативных документов; совершенствование фармакопейных показателей качества, стандартизация, создание лекарственных форм, а также поиск путей повышения их стабильности.

Степень изученности проблемы. Зарубежными и отечественными учеными проведены научные исследования по созданию и стандартизации лекарственных средств и биологически активных добавок на основе различных видов пижмы.

В мировом масштабе известны исследования по созданию, контролю качества и стандартизации желчегонных и антигельминтных лекарственных препаратов и биологически активных добавок, полученных путем выделения биологически активных веществ из различных видов пижмы, проводимые Zohreh Habibi, Maryam Yousefi, Fatemeh Shahriari, Jabbar Khalafi, Mohammad Ali Ashabi., Ali Kandemir, Hakan Ozer, Hamdullah Kilic, Ahmet Cakir, Yavuz Demir, Brunella Carratù, Elena Federici, Francesca R. Gallo, Andrea Geraci, Marco Guidotti, Giuseppina Multari, Giovanna Palazzino Elisabetta Sanzini, Chinaza Godswill Awuchi, Nina Devrnja, Dijana Krstić-Milošević, Dušica Janošević, Vele Tešević, Branka Vinterhalter, Jelena Savić, Dušica Čalić, A.B.Куркиной, Р.В.Якусевичем, А.И.Хусаиновой, Е.М.Тепляковой, Шахид Бехешти, П.П.Хворостом, В.Т.Чернобаем, Д.Г.Колесниковым, И.С.Губановой, Г.Г.Первышиной, А.А.Ефремовым, О.Ю.Веретновой и др.

Особого внимания заслуживают исследования в области фитохимического и фармакогностического изучения различных видов пижмы, создания на их основе лекарственных препаратов, установления норм качества, проведенные такими отечественными учеными, как А.И.Юнусов, Н.Д.Абдуллаев, Ш.З.Касымов, Г.П.Сидякин, Л.Т.Андоскина.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке и стандартизации лекарственных средств и биологически активных добавок на основе цветков пижмы ложнотысячелистниковой.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений и их применение в медицинской практике», а также по прикладному проекту АДСС 15.28.4 «Разработка нового желчегонного препарата на основе местных лекарственных растений Узбекистана» и инновационному проекту ИСС 11-10 «Освоение производства капсулированного антигельминтного препарата «Гелрем», разработанного на основе местного растительного сырья».

Целью исследования является подбор научно обоснованного состава, разработка технологии и стандартизация лекарственных препаратов, обладающих желчегонным и антигельминтным действием, а также биологически активных добавок (БАД) к пище на основе цветков пижмы ложнотысячелистниковой.

Задачи исследования:

научно обосновать актуальность расширения ассортимента желчегонных и антигельминтных лекарственных средств и БАД на основе природного растительного сырья по результатам маркетинговых исследований и анализа литературы;

подобрать научно обоснованный состав желчегонного сбора путем фармакологического скрининга, разработать технологию получения, методы контроля качества и стандартизации, а также изучить его основные биологически активные вещества;

методом математического планирования эксперимента подобрать оптимальные условия проведения экстракции для получения сухого экстракта «Гепэфлокс», разработать технологию, провести оценку качества, установить сроки годности;

провести сравнительное изучение аминокислотного и элементного состава, а также определение радионуклидов в сборе «Трифлос» и сухом экстракте «Гепэфлокс», полученном на его основе;

разработать технологию капсул «Гепэфлокс» желчегонного действия, провести контроль качества и его стандартизацию, определить условия теста «Растворение» и установить сроки годности;

подобрать оптимальные условия проведения экстракции цветков пижмы ложнотысячелистниковой и травы полыни горькой, с целью получения сухих экстрактов, входящих в состав капсул «Гелрем» антигельминтного действия;

подобрать состав и разработать технологию капсул «Гелрем», усовершенствовать методы стандартизации, определить надежные критерии подлинности и доброкачественности, установить сроки годности;

разработать технологию получения биологически активной добавки «Фитогеп-5» в виде капсул;

разработать и зарегистрировать нормативные документы на лекарственные препараты в Государственном унитарном предприятии (ГУП) «Государственный Центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», а также утвердить соответствующие документы на биологически активную добавку.

Объектом исследования являются цветки пижмы ложнотысячелистниковой, цветки ромашки аптечной, трава тысячелистника обыкновенного, трава полыни горькой, листья мяты перечной, цветки бессмертника самаркандского, трава зверобоя продырявленного, желчегонный сбор «Трифлос» и полученные на его основе сухой экстракт и капсулированная лекарственная форма «Гепифлос», капсулы «Гелрем®» и биологически активная добавка «Фитогеп-5».

Предметом исследования является разработка технологии, стандартизация, установление сроков годности, а также разработка соответствующей нормативной документации с целью внедрения в медицинскую практику желчегонных и антигельминтных лекарственных средств и БАД на основе пижмы ложнотысячелистниковой.

Методы исследования. В ходе исследований использованы современные технологические, химические, физико-химические, инструментальные, биофармацевтические, фармакологические методы анализа, а также методы математического планирования эксперимента. При статистическом анализе результатов исследования применена компьютерная программа с использованием t-критерия Стьюдента.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определены состав, качественные и количественные показатели основных групп биологически активных веществ, содержащихся в новом желчегонном сборе «Трифлос»;

впервые с использованием метода математического планирования эксперимента разработана технология получения сухого экстракта «Гепифлос», определены оптимальные условия проведения процесса экстракции;

разработаны методы стандартизации желчегонного сбора «Трифлос» и сухого экстракта «Гепифлос» на его основе, определены критерии их подлинности и доброкачественности;

подобран научно обоснованный состав и разработана рациональная технология получения капсул «Гепافلос» на основе субстанции желчегонного действия;

впервые определены оптимальные условия экстрагирования цветков пижмы ложнотысячелистниковой и травы полыни горькой, а также проведена оценка их качества;

разработана рациональная технология капсул «Гелрем®» антигельминтного действия;

доказано соответствие показателей качества капсул «Гепافلос» и «Гелрем®» требованиям международных стандартов;

впервые разработана биологически активная добавка «Фитогеп-5» в виде капсул на основе местного растительного сырья, способствующая нормализации процессов пищеварения, улучшающая функциональное состояние печени и стимулирующая выделение желчи.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

проведено изучение аминокислотного и элементного состава желчегонного сбора «Трифлос» и сухого экстракта «Гепافلос» на его основе;

определены условия хранения и сроки годности желчегонного сбора «Трифлос», сухого экстракта, капсул «Гепافلос» и «Гелрем®»;

определена желчегонная активность и безопасность сбора «Трифлос», сухого экстракта и капсул «Гепافلос», а также антигельминтное действие и безвредность капсул «Гелрем®»;

разработана и утверждена нормативная документация на желчегонный сбор «Трифлос», сухой экстракт «Гепافلос», «Пижмы цветков экстракт сухой», «Полыни травы экстракт сухой», капсулы «Гелрем®» и на биологически активную добавку «Фитогеп-5»;

разработан и утвержден промышленный регламент на производство капсул «Гелрем®».

Достоверность полученных результатов исследований. Степень достоверности полученных результатов подтверждена использованием современных методов математико-статистического анализа, технологических, физико-химических, фармакогностических, биофармацевтических, доклинических и клинических исследований. Результаты проведенных исследований апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в научно-обоснованном подборе состава желчегонного сбора «Трифлос», разработке оптимальной технологии получения сухого экстракта «Гепافلос», внедрении новых методов оценки его качества и безопасности, создании на его основе лекарственного средства «Гепافلос» в форме капсул, разработке технологии получения БАД «Фитогеп-5», а также разработкой методов их контроля с использованием ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС, ГЖХ и СФ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что совместно с АО «Тошкент вилояти Дори-Дармон», СП ООО «Nova Pharm», СП ООО «Remedy Group» и ООО «Abduxoliq Pharm» разработаны и утверждены нормативные документы на желчегонный сбор «Трифлос», «Пижмы цветков экстракт сухой», «Полыни травы экстракт сухой», капсулы «Гелрем[®]», сухой экстракт «Гепафлокс» и биологически активную добавку «Фитогеп-5». Производство данных лекарственных средств и БАД имеет социально-экономическую значимость в импортозамещении и служат расширению ассортимента отечественных желчегонных и антигельминтных препаратов и БАД к пище.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по разработке и стандартизации лекарственных средств и биологически активных добавок на основе цветков пижмы ложнотысячелистниковой:

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья предприятия на желчегонный сбор «Трифлос» (ФСП 42-Уз-02018576-4751-2021), а также получено разрешение к медицинскому применению (удостоверение № DV/M 03972/11/21). В результате получена возможность увеличить ассортимент желчегонных лекарственных средств;

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья предприятия на «Пижмы цветков экстракт сухой» (ФСП 42 Уз-22175941-1708-2021). В результате получена возможность производства субстанции для лекарственных средств желчегонного и антигельминтного действия;

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья предприятия на «Полыни травы экстракт сухой» (ФСП 42 Уз-22175941-1707-2021). В результате получена возможность производства субстанции для антигельминтных лекарственных средств;

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья предприятия на капсулы «Гелрем[®]» (ФСП 42 Уз-22175941-1709-2021), а также получено разрешение к медицинскому применению (удостоверение № DV/M 00684/03/16). В результате получена возможность производства антигельминтного лекарственного средства;

утверждены Технические условия на биологически активную добавку «Фитогеп-5» (Ts 28275514-004:2020) и Технологическая инструкция по ее производству (ТИ 28275514-004:2020). В результате освоено производство

биологически активной добавки к пище «Фитогеп-5» на базе ООО «Abduxoliq Pharm».

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утвержден промышленный регламент на капсулы «Гелрем®» (ПР-42-Уз-03873/22175941-1407-2012). В результате получена возможность промышленного производства антигельминтного лекарственного средства «Гелрем®».

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 11 международных и 11 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликованы 35 научных работ, из них 12 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (DSc), в том числе 8 статей опубликовано в республиканских и 4 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 179 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и значимость диссертационной работы, степень изученности проблемы, цели и задачи исследования, объекты и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, внедрение результатов исследования, а также сведения о публикациях и структуре диссертации.

Первая глава диссертации, названная **«Перспективы применения лекарственных растений в качестве источника биологически активных веществ для разработки лекарственных препаратов и биологически активных добавок»** посвящена возможностям применения лекарственных растений для профилактики и лечения заболеваний печени и желчного пузыря, современному состоянию применения пижмы ложнотысячелистниковой, изучению ассортимента желчегонных препаратов растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Узбекистан, анализу отечественной и зарубежной литературы, отражающей значимость сухих экстрактов растительного происхождения в качестве субстанций для получения лекарственных препаратов и биологически активных добавок, а также современным аспектам создания капсулированных лекарственных форм с препаратами растительного происхождения. С учетом вышеизложенного определена актуальность проблемы, решаемой в настоящей диссертационной работе.

Во второй главе диссертационной работы, названной **«Обоснование общей концепции исследования. Использованные в исследованиях материалы и методы»** представлен перечень лекарственного растительного сырья, лекарственных субстанций, препаратов, вспомогательных веществ и оборудования для химического и фармацевтического анализа, примененных в данном диссертационном исследовании.

В третьей главе, названной **«Подбор состава, разработка технологии и стандартизация лекарственного сбора «Трифлос», обладающего желчегонным действием»** представлены результаты исследований по разработке лекарственного сбора желчегонного действия «Трифлос». По результатам фармакологического скрининга подобран оптимальный состав желчегонного сбора следующего состава: цветков пижмы ложнотысячелистниковой 15 ч, цветков ромашки аптечной 10 ч, травы тысячелистника обыкновенного 10 ч. На основании данного состава разработана технология производства желчегонного сбора «Трифлос» в упаковках «ангро» по 50-100 г и в фильтр-пакетах по 1,5 и 2 г.

Изучены основные биологически активные вещества желчегонного сбора «Трифлос», при этом идентифицированы фенолкарбоновые кислоты (ФКК) и флавоноидные соединения (ФЛС) сбора методами ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС.

Анализ фенольных компонентов методом ВЭЖХ. Исследования проводили с помощью хроматографа Agilent 1200 с программируемым УФ-детектором. Результаты представлены на рис.1.

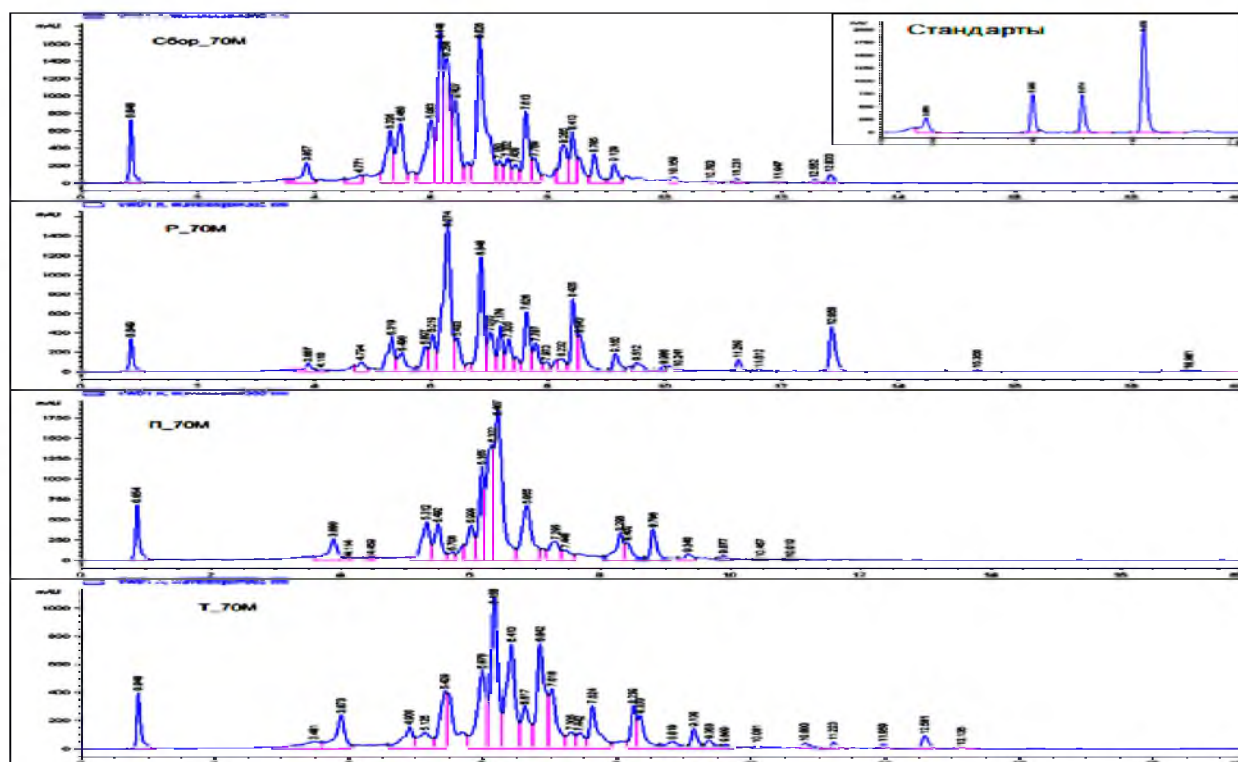


Рис. 1. Сравнение состава экстрактивных веществ сбора «Трифлос» (сбор) и отдельных составляющих растений (Р-ромашка, П-пижма, Т-тысячелистник) по ВЭЖХ профилю.

Как видно из рис.1, ВЭЖХ-профиль отдельных растений, входящих в состав сбора отличаются. Сравнение этих хроматограмм с профилем хроматографии готового сбора определило долю каждого растения в ФКК-или ФЛС-профиле сбора и тем самым дало возможность оптимизировать заданный состав экстрактивных биологически активных компонентов.

ВЭЖХ-МС анализ фенольных компонентов. ВЭЖХ-МС проводили с помощью хроматографа Agilent 1260 Infinity, совмещенным с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6400.

Результаты исследований представлены на рис. 2.

Как видно из рис.2, каждый из водно-спиртовых экстрактов проявляет более 40 пиков. В табл.1 и 2 представлены результаты проведенной идентификации и количественной оценки ФКК и ФЛС экстрактивных веществ растений.

Таким образом, сравнительное изучение состава ФЛС (табл.2) подтверждает описанное в литературе флавоноидный состав изучаемых растений.

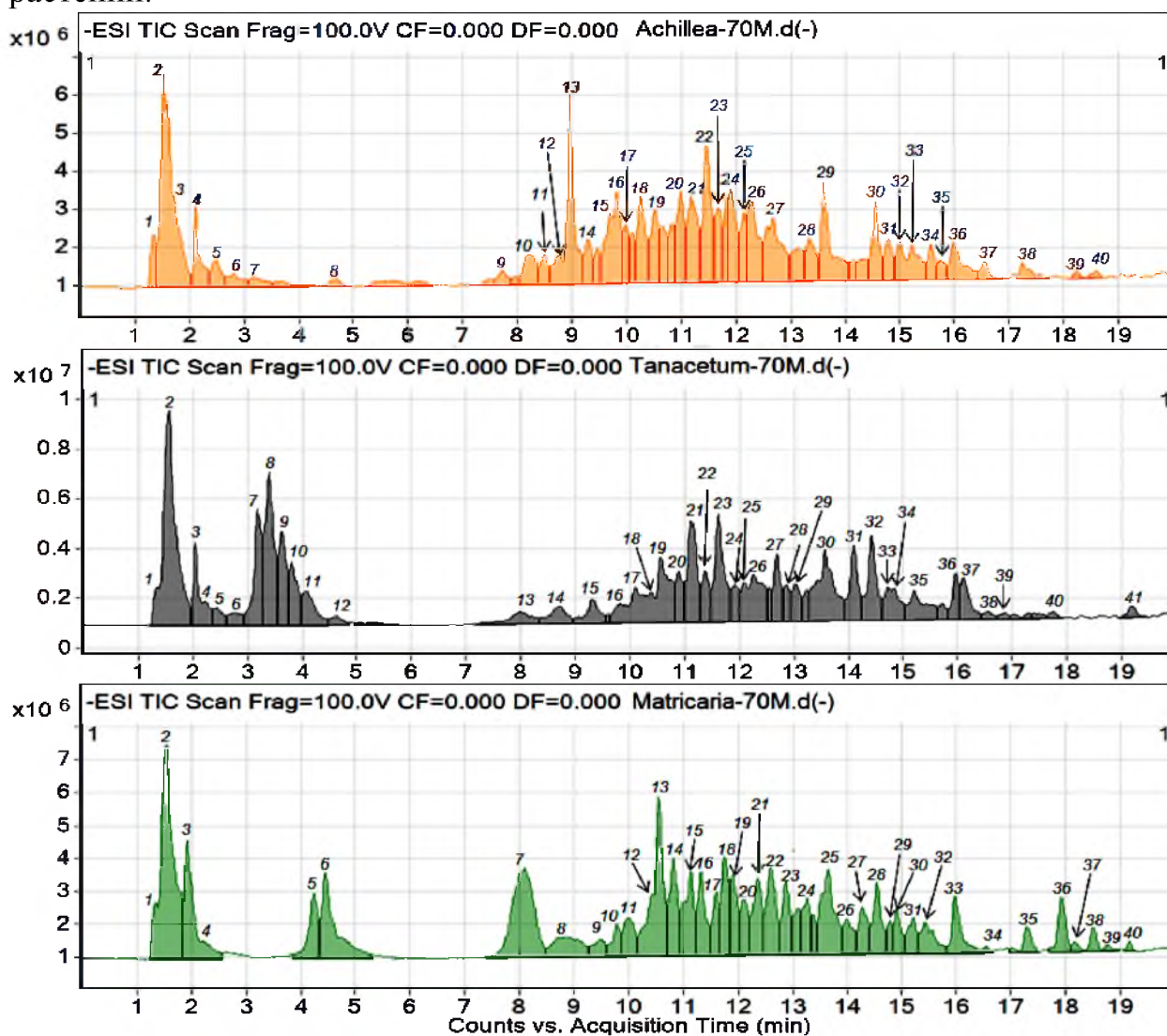


Рис.2. ВЭЖХ-МС хроматограммы экстрактов растений, входящих в состав желчегонного сбора «Трифлос».

Таблица 1

**Содержание фенолкарбоновых кислот (ФКК) в экстрактах растений и
желчегонном сборе «Трифлос»**

№	п/н лика компо нента	Компонент	RT, мин	(-)/(+) ESI, m/z	Содержание*мг			
					Р	Т	П	С
1.	1	Галловой кислоты глюкозид	1,50	377/---	31,8	28,0	10,2	18,5
2.	2	Хинная кислота	1,70	191/---	-	53,1	42,4	29,2
3.	3	Ферулоил-кумарил- хинная кислота	2,13	499/501	12,2	31,0	13,8	16,3
4.	4	Кофеоил-хинная кислота	2,21	353/---	13,0	-	8,9	6,5
5.	5	Кофейной кислоты глюкозид	4,25	341/343	78,9	-	15,7	24,4
6.	7	Феруловой кислоты глюкозид	8,02	355/357	33,9	7,2	2,7	11,0
7.	8	Хлорогеновая кислота	8,95	353/355	19,4	102,5	8,0	32,5
8.	9	Кофейная кислота	9,42	179/---	18,1	29,1	11,2	15,4
9.	13	Дикофеоил-хинная кислота (изомеры)	10,8 - 12,6	515/517	50,8 (3)	74,2 (3)	70,7 (5)	56,0
10.	27	Кофеоил-ферулоил- хинная кислота	14,27	529/531	36,1	13,1	-	14,4
11.	32	Розмариновая кислота	15,42	359/---	18,6	14,0	12,5	19,1

*«Р» -ромашка аптечная, «Т»- тысячелистник, «П» -пижма и «С» -сбор.

Таблица 2

**Содержание флавоноидов (ФЛС) в экстрактах растений и в
желчегонном сборе «Трифлос»**

№	п/н лика компо нента	Компонент	RT, мин	(-)/(+) ESI, m/z	Содержание*мг			
					Р	Т	П	С
1.	10	Лютеолин рутинозид	9,69	593/595	43,2	71,2	80,2	38,7
2.	11	Рутин	9,98	609/---	61,2	94,8	42,4	55,1
3.	15	Кемпферол-7-О- глюкозид	11,17	447/449	-	64,4	23,5	21,8
4.	19	Апигенин-7-О- глюкозид	11,90	431/---	132,3	78,0	-	55,9
5.	21	Кверцетин-гексозил- малонил-гексозид	12,24	549/551	145,32	118,7	131,3	143
6.	22	Апигенин-7-О- малонил-глюкозид	12,37	517/---	128,3	-	-	39,9
7.	23	Апигенин-7-О-ацетил- глюкозид	12,87	473/---	114,7	-	-	32,6
8.	24	Кемпферол	13,59	285/287	-	117,7	-	33,4
9.	27	Апигенин	14,54	269/271	108,3	105,1	-	60,8
10.	29	Метил-карнозат	14,90	345/---	46,85	-	47,4	24,3
11.	34	Дигидрокемпферол	16,54	287/288	3,7	43,4	-	13,7
12.	35	Цирзимаритрин	17,28	445/---	61,4	-	18,8	22,8
13.	37	Ахиллицин	18,25	305/---	-	9,8	-	2,3

* «Р» -ромашка аптечная, «Т»- тысячелистник, «П» -пижма и «С» -сбор.

Учитывая, что все лекарственные растения входящие в состав сбора содержат в своем составе наряду с суммой флавоноидов кверцетин и его производные для определения количественного содержания действующих веществ сбора «Трифлос» использовали спектрофотометрическую методику определения количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин. При этом содержание суммы флавоноидов в сборе составило в пределах 0,261-0,279%. Учитывая условия заготовки, а также варьирование содержания флавоноидов в зависимости от мест заготовки и природно-климатических условий, норму содержания флавоноидов установили в пределах не менее 0,2%, при сроке хранения 2 года.

Четвертая глава диссертации названная **«Разработка технологии получения и стандартизация сухого экстракта «Гепафлос» из желчегонного сбора «Трифлос»** посвящена разработке оптимальной технологии получения сухого экстракта с использованием метода математического планирования эксперимента, оценке качества, стандартизации и установлению срока годности сухого экстракта.

Для облегчения трудоёмкого процесса поиска оптимальных условий проведения экстракции, был применен метод математического планирования эксперимента. С этой целью использован четырехфакторный план эксперимента на основе 5х5 греко-латинского квадрата. При этом изучалось влияние нескольких факторов, влияющих на полноту выхода суммы флавоноидов в извлечение: степень измельченности сырья (фактор А), концентрация этилового спирта (фактор В), гидромодуль (соотношение сырья: экстрагент) (фактор С) и температурный режим (фактор D).

Результаты вычислений представлены в табл.3.

Таблица 3

Факторы и их уровни, используемые в эксперименте

Фактор и его уровни	Значение фактора	Фактор и его уровни	Значение фактора
<i>Степень измельченности сырья (фактор А)</i>		<i>Концентрация этилового спирта (фактор В)</i>	
a ₁	2-4 мм	b ₁	50%
a ₂	5-7 мм	b ₂	60%
a ₃	8-10 мм	b ₃	70%
a ₄	11-13 мм	b ₄	80%
a ₅	14-16 мм	b ₅	90%
<i>Гидромодуль (фактор С)</i>		<i>Температурный фактор (D)</i>	
c ₁	1:5	d ₁	40 ⁰ С
c ₂	1:10	d ₂	50 ⁰ С
c ₃	1:15	d ₃	60 ⁰ С
c ₄	1:20	d ₄	70 ⁰ С
c ₅	1:25	d ₅	80 ⁰ С

С использованием множественного рангового критерия Дункана были изучены различия средних значений данных по выходу суммы флавоноидов в полученных экстрактах. Установлено, что по влиянию степени дисперсности растительного сырья на отклик их можно расположить в

следующий ряд: $a_1 = a_2 = a_3 > a_4 > a_5$, т.е. оптимальной степенью измельченности сырья являются 2-4 мм, 5-7 мм и 8-10 мм. Однако известно, что чрезмерная измельченность растительного сырья обеспечит выход не только биологически активных, но и балластных веществ, и, соответственно, приведет к получению загрязненного извлечения. Таким образом, для дальнейших исследований было решено использовать сырье, размер измельченности которого находится в пределах 5-7 мм.

Влияние следующего изучаемого фактора - концентрации этилового спирта, использованного в качестве экстрагента, можно расположить в следующий ряд: $b_2 = b_3 > b_4 > b_5 > b_1$. Таким образом, оптимальным экстрагентом является этанол в концентрации 60% и 70%. С целью экономической целесообразности, был выбран 60% этиловый спирт.

Установлено, что практически одинаковый выход с незначительной разницей был получен при гидромодуле 1:10, 1:15, 1:20. С целью экономии экстрагента, рекомендовано использование гидромодуля, в соотношении 1:10. Изучение температурного фактора показало оптимальное значение данного показателя, равное 50°C.

Для более полного извлечения БАВ в экстракт также было проведено ультразвуковое воздействие в течение 10 минут. При этом наблюдалось увеличение выхода суммы флавоноидов с 2,34% до 2,6% (в 1,11 раз).

Согласно результатам проведенного метода планирования эксперимента, предложенная технология получения сухого экстракта из желчегонного сбора «Трифлос» была апробирована в промышленных условиях на базе ООО «BALZAM». Схема технологического процесса представлена на рис. 3.

В результате проведенных исследований был получен сухой экстракт светло коричневого цвета со слабым специфическим запахом и горьким вкусом. Выход сухого экстракта составил $21 \pm 1,53\%$.

Далее были проведены исследования по сравнительному изучению аминокислотного состава желчегонного сбора «Трифлос» и сухого экстракта «Гепафлос». Как показали проведенные исследования в составе сбора «Трифлос» и сухого экстракта «Гепафлос» содержатся не менее 20 аминокислот, из них 8 являются незаменимыми аминокислотами. Также в аминокислотный состав желчегонного сбора «Трифлос» и сухого экстракта «Гепафлос» входит глицин, который содержится в желчных кислотах, его содержание в сборе составило 0,478139 мг/г, а в сухом экстракте - 0,757236 мг/г. Высокое содержание глицина обуславливает желчегонную активность желчегонного сбора «Трифлос» и сухого экстракта «Гепафлос». Установлено, что количественное содержание аминокислот в сухом экстракте (18,64838 мг/г) в два раза больше чем в сборе (8,935527 мг/г).

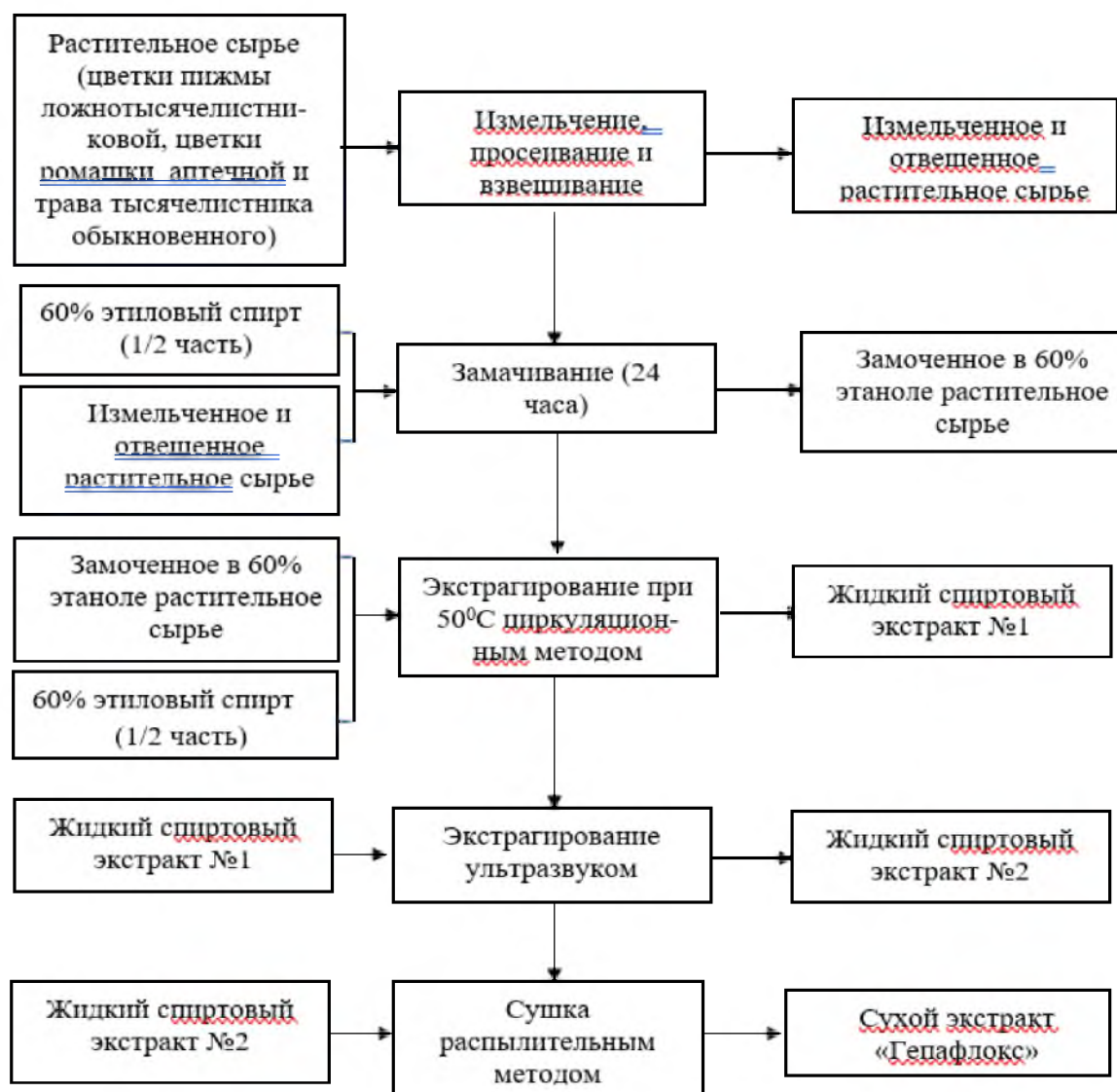


Рис.3. Технологическая схема получения сухого экстракта «Гепэфлокс»

Также были проведены исследования по определению содержания радионуклидов в составе изучаемого сбора и сухого экстракта согласно требованиям, СанПиН № 0366-19 «Гигиенические нормативы безопасности пищевой продукции» по разделу «Травянистые инстантные чаи на растительной основе». Результаты исследований представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Результаты определения содержания радионуклидов в
желчегонном сборе «Трифлос» и сухом экстракте «Гепэфлокс»**

№ п/п	Номер и название навески	Cs -137 (Бк/кг)		Sr -90 (Бк/кг)	
		Фактические значения	Норма по СанПиН	Фактические значения	Норма по СанПиН
1.	3-желчегонный сбор «Трифлос»	1,56	200	0,51	100
2.	4- сухой экстракт «Гепэфлокс»	1,72	200	0,82	100

Как видно из данных табл.4, содержание радионуклидов в исследуемых образцах представляют собой следы цезия и стронция и значительно ниже допустимых норм, а значит соответствует требованиям СанПиН РУз № 0366-19, что подтверждает доброкачественность и безвредность сбора и сухого экстракта, к тому же доказывает экологическую чистоту зоны произрастания лекарственных растений, входящих в состав данных лекарственных средств.

Результаты по сравнительному изучению элементного состава желчегонного сбора «Трифлос» и сухого экстракта «Гепафлокс» показали наличие 31 элемента, из которых железо, кальций, магний, марганец, медь, молибден, фосфор, хром и цинк по своей биологической активности относятся к числу важнейших элементов, положительно влияющих на жизнедеятельность организма. Также доказано, что содержание свинца, кадмия, ртути и мышьяка не превышают регламентируемых норм.

Далее были проведены исследования по стандартизации и определению сроков годности сухого экстракта «Гепафлокс». На основании проведенных исследований срок годности сухого экстракта «Гепафлокс» установлен 2.5 года.

Пятая глава диссертации, названная **«Разработка технологии и стандартизация капсул «Гепафлокс»**, посвящена исследованиям по подбору оптимального состава и технологии, оценке качества, изучению биофармацевтических показателей капсул на основе сухого экстракта.

Изучение технологических показателей сухого экстракта «Гепафлокс», показало, что он представляет собой полидисперсный порошок с преобладанием мелких фракций и обладающий непозитивными показателями сыпучести ($0,614 \cdot 10^{-3}$ кг/с), насыпной плотности до и после утряски ($292,7$ кг/м³ и $431,5$ кг/м³, соответственно), а также угла естественного откоса (62 град.). Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения вспомогательных веществ в капсулируемую массу для улучшения технологических показателей массы, а также применения специальных технологических операций при производстве с целью получения качественной продукции.

В табл. 5 приведены составы капсулируемых масс, полученные с использованием различных групп вспомогательных веществ.

Результаты изучения технологических показателей капсульных масс по вышеприведенным составам приведены в табл. 6.

Для правильной дозировки массы в капсулы доля фракций размером $0,2-0,5$ мм по отношению к общей массе должна составлять не менее 85% . Этому требованию соответствовали композиции по составу №1 ($91,1 \pm 1,8\%$), составу №4 ($93,70 \pm 3,1\%$) и составу №5 ($97,4 \pm 2,2\%$). А у капсулируемых масс по составам №2 и №3 доля фракций размером $0,2-0,5$ мм составила $84,7 \pm 2,3\%$ и $78,5 \pm 2,7\%$, соответственно.

Таблица 5

Состав композиций капсул «Гепэфлокс»

№	Наименование действующих и вспомогательных веществ	Количество действующих и вспомогательных веществ				
		Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5
1.	Сухой экстракт «Гепэфлокс»	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг	300
2.	МКЦ	50 мг	50 мг	70 мг	70 мг	100
3.	Картофельный крахмал	20 мг	-	30 мг	-	-
4.	Кукурузный крахмал	-	20 мг	-	20 г	-
5.	Лактоза	30 мг	30 мг	-	10 г	-
6.	Натрия крахмал гликолят	13 мг	13 мг	13 мг	13 мг	13 г
7.	Кремния диоксид коллоидный	2 мг	2 мг	2 мг	2 мг	2 м г
8.	Магния стеарат	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 м г
9.	Средняя масса	420 мг	420 мг	420 мг	420 мг	420 мг

Таблица 6

Результаты изучения технологических показателей капсулируемых масс для капсул «Гепэфлокс»

№	Исследуемые показатели	Полученные результаты				
		состав 1	состав 2	состав 3	состав 4	состав 5
1.	Сыпучесть, *10 ⁻³ кг/с	5,37±0,98	4,39±0,83	3,74±0,68	8,23±1,12	8,91±0,94
2.	Насыпная пл., кг/м ³	406,11±16,4	336,49±24,3	316,82±10,9	691,07±23,1	746,32±18,4
3.	Насыпная пл. после утряски, кг/м ³	469,52±19,6	394,61±18,90	376,18±14,37	739,67±20,93	781,16±21,72
4.	Угол ест. откоса, град.	42,7±2,6	44,3±4,1	46,6±3,8	39,6±2,2	34,2±2,5
5.	Доля фракций размером 0,2-0,5 мм, %	91,1±1,8	84,7±2,3	78,5±2,7	93,70±3,1	97,4±2,2
6.	Остаточная влажность, %	3,73±0,43	4,02±0,66	4,36 ±0,48	3,68±0,31	3,16 ±0,30
7.	Распадаемость мин.	10,40±1,05	11,35±0,55	13,05±1,15	9,20±0,25	9,15 ±0,20

У составов с оптимальным содержанием доли фракций размером 0,2-0,5 мм наблюдалось значительное улучшение сыпучести массы, приготовленной по составу №1 (5,37±0,98*10⁻³ кг/с) и близкие значения у масс №4 (8,23±1,12%) и №5 (8,91±0,94%). Также был отмечен сдвиг в положительную сторону значений насыпной плотности и угла естественного откоса: они

составили от $316,82 \pm 10,93$ до $746,32 \pm 18,43$ кг/м³, а также от $34,2 \pm 2,5$ до $46,6 \pm 3,8$ градусов, соответственно. Наилучшие анализируемые показатели наблюдались у состава №5. Также соответствовал требованиям НД показатель «Распадаемость»: он варьировал от $9,15 \pm 0,20$ до $13,05 \pm 1,15$ мин.

Определение количественного содержания суммы флавоноидов в капсулах «Гепафлоркс» показало, что их содержание в одной капсуле находится в пределах $1,87 \pm 1,05\%$ (7,4 мг/капс).

Для впервые разработанных капсул «Гепафлоркс» были подобраны условия проведения теста «Растворение». Вид растворяющей среды и ее объем определяли исходя из методики количественного определения БАВ: так исходя из чувствительности методик по определению суммы флавоноидов, растворяющей средой была выбрана вода очищенная, а её объем составил 500 мл. Температура проведения эксперимента была подобрана близкая к температуре тела человека и составила $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Растворение капсул «Гепафлоркс» проводили при следующих скоростях вращения корзинки: 50 об/мин, 100 об/мин, 150 об/мин, 200 об/мин. Через каждые 15 минут с начала проведения эксперимента отбирали пробы для количественного определения биологически активных веществ, перешедших в растворяющую среду. Результаты исследований по подбору оптимальной скорости вращения приведены на рис. 4.

Согласно данным, отображенным на рис. 4 при минимальной скорости вращения корзинки (50 об/мин) высвобождение биологически активных веществ было наименьшим и составило 21,63%, 44,3% и 57,6% и 63,9% за 15, 30, 45, 60 минут, соответственно. Поскольку согласно требованиям Государственной Фармакопеи РУз за 45 мин должно выделиться более 70% биологически активных веществ, из дальнейших исследований была исключена скорость вращения корзинки равная 50 об/мин.

С возрастанием скорости вращения корзинки количество суммы флавоноидов, выделившихся в среду растворения тоже увеличивалось. Так, при скорости вращения корзинки 100 об/мин эти данные составили 27,3%, 59,0% и 79,1% и 83,8%, соответственно. При скорости 150 и 200 об/мин за 45 минут в среду перешло 85,2% и 89,8%, а за весь период проведения эксперимента - 92,3% и 93,7% активных веществ.

Далее с целью научно-обоснованного выбора оптимальной скорости вращения нами была рассчитана кинетика высвобождения количества действующего вещества для 100, 150 и 200 оборотов корзинки. (рис. 5). Результаты исследований свидетельствуют, что под уравнение первого порядка попадает скорость вращения корзинки 150 об/мин., которая и была выбрана в качестве оптимальной.

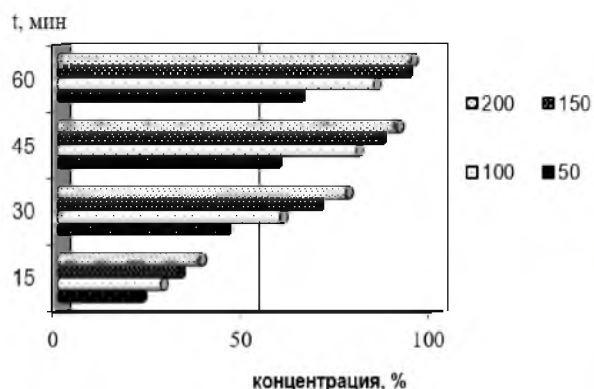


Рис.4. Высвобождение суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин из капсул "Гепэфлокс" в зависимости от скорости вращения корзинки

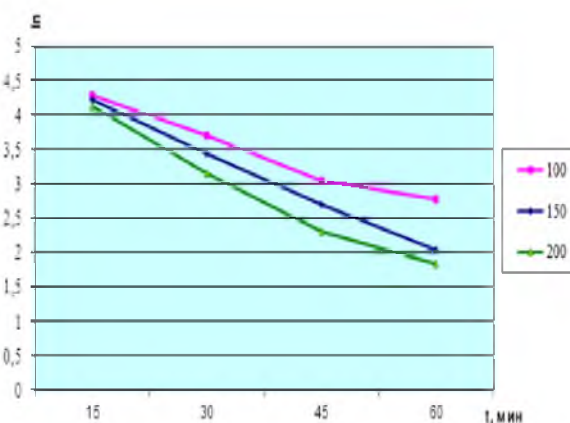


Рис. 5 Кривая антилогарифма растворения суммы флавоноидов из капсул «Гепэфлокс»

Стандартизацию капсул «Гепэфлокс» проводили по следующим показателям: описание; качественные реакции (на флавоноиды); содержание тяжелых металлов; средняя масса содержимого капсул и отклонения от средней массы; распадаемость; растворимость; микробиологическая чистота; количественное содержание суммы флавоноидов. Результаты исследований показали, что полученные капсулы соответствуют требованиям нормативной документации, предъявляемой к данной лекарственной форме.

Изучение стабильности капсул проводили методом долгосрочных исследований. На основе проведенных экспериментов срок годности капсул «Гепэфлокс» установлен, равный 2,5 годам.

Шестая глава диссертации, названная «**Разработка технологии капсул «Гелрем» и усовершенствование методов их стандартизации**», посвящена разработке технологии получения сухих экстрактов пижмы ложнотысячелистниковой и полыни горькой, оценке их качества, подбору состава и разработке технологии, а также усовершенствованию методов стандартизации капсул.

Первоначальные исследования были направлены на разработку технологии получения сухих экстрактов пижмы ложнотысячелистниковой и полыни горькой, входящих в состав капсул «Гелрем». В ходе экспериментов было изучено влияние следующих факторов на полноту извлечения биологически активных веществ, содержащихся в сырье: концентрация экстрагента, соотношения сырья и экстрагента, метод экстрагирования, измельченность растительного сырья, температурный фактор и др.

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 7.

Из данных табл. 7 видно, что наиболее оптимальной концентрацией этанола, использованного в качестве экстрагента, для обоих экстрактов является 70% этанол, а наиболее оптимальным является метод циркуляционной экстракции. В целях экономической целесообразности был выбран гидромодуль в соотношении 1:10, а оптимальной степенью измельченности сырья является размер 2-5 мм. Однако, оптимальной температурой экстрагирования для полыни горькой является температура, равная 30°C, а для пижмы ложнотысячелистниковой - 60°C.

**Результаты выхода биологически активных веществ пижмы
ложнотысячелистниковой и полыни горькой в извлечение в
зависимости от различных факторов**

Фактор	Значение фактора	Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин (пижма ложно- тысячелистниковая)	Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин (полынь горькая)
Концентрация этанола	40%	7,66±0,21%	0,40±0,015%
	70%	8,14±0,16%	0,43±0,03%
	90%	7,13±0,24%	0,37±0,011%
Метод экстрагирования	мацерация	6,55±0,18%	0,32±0,009%
	перколяция	7,49±0,25%	0,35±0,010%
	циркуляционная экстракция	8,26±0,31%	0,43±0,026%
Гидромодуль	1:10	8,07±0,19%	0,39±0,022%
	1:20	8,16±0,27%	0,41±0,016%
	1:30	8,18±0,16%	0,41±0,021%
Степень измельченности сырья	2-5 мм	8,11±0,23%	0,43±0,008%
	6-9 мм	7,90±0,18%	0,41±0,019%
	10-13 мм	7,74±0,36%	0,38±0,021%
Температура	30 °C	7,67±0,25%	0,42±0,018%
	60 °C	8,12±0,18%	0,42±0,011%
	90 °C	7,84±0,33%	0,35±0,020%

Также была проведена оценка качества полученных сухих экстрактов и установлено полное соответствие изучаемых показателей требованиям нормативной документации.

Отдельно были проведены эксперименты по сравнительному изучению технологических показателей сухих экстрактов пижмы ложнотысячелистниковой и полыни горькой по отдельности, а также их смеси с лекарственным сырьем. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 8.

Данные, полученные в ходе сравнительного изучения технологических показателей свидетельствуют о значительном улучшении непозитивных технологических показателей сухих экстрактов при добавлении к их смеси лекарственного сырья, что позволяют капсулировать массу без включения в состав каких-либо вспомогательных веществ. Исключение составил магния стеарат, который был добавлен для лучшего скольжения массы.

С целью оптимизации процесса контроля качества препарата, а также учитывая, что в 2021 году издана Государственная Фармакопея Республики Узбекистан в проект Фармакопейной статьи предприятия внесены изменения и дополнения в раздел «Подлинность», позволяющий установить подлинность сырья пижмы ложнотысячелистниковой и полыни горькой для определения соответствия готовой продукции установленным нормам,

внесены качественные реакции на артабсин и флавоноиды. Также добавлен раздел «Остаточное количество пестицидов».

Результаты внесенных дополнений и изменений представлены в табл.9.

Таблица 8

**Технологические свойства сухих экстрактов пижмы
ложнотысячелистниковой, полыни горькой и их смеси с
порошкообразным лекарственным сырьем**

№	Исследуемые показатели	Ед. изм.	Сухой экстракт пижмы ложнотысячелистниковой	Сухой экстракт полыни горькой	Капсулируемая масса (смесь СЭ и порошкообразного лек. рас. сырья)
1.	Фракционный состав: +1000 мкм - 1000+500 мкм - 500+250 мкм -250+160 мкм -160 мкм	%	0,8 9,20 28,17 49,46 12,37	0,43 7,38 24,49 51,72 15,98	18,12 28,41 39,29 10,57 3,61
2.	Сыпучесть	10 ⁻³ кг/с	2,64	2,39	5,14
3.	Насыпная плотность	кг/м ³	215,60	194,07	573,11
4.	Насыпная плотность после утряски	г/см ³	241,53	228,12	608,64
5.	Угол естественного откоса	град.	67	68	42
6.	Остаточная влажность	110°C 3 мин, %	4,16	3,96	3,06

Таблица 9

**Изменения и дополнения в Спецификацию для препарата «ГЕЛРЕМ®»
капсулы согласно требованиям ГФ РУз**

Раздел «Подлинность»	Отсутствует	0,3 г содержимого капсул встряхивают в колбе с притертой пробкой с 15 мл хлороформа, и полученный экстракт фильтруют, фильтрат испаряют на водяной бане до объема примерно 1 мл, прибавляют 5 мл раствора диметиламино-бензальдегида в кислоте серной и нагревают в течение 5 минут на водяной бане. Раствор окрашивается в темно-бордовый цвет (артабсин).
Травы полыни горькой. Качественная реакция		
Цветки пижмы ложнотысячелистниковой. Качественная реакция	Отсутствует	0,5 г содержимого капсул нагревают с 5 мл 96% спирта в пробирке на кипящей водяной бане в течение 1 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный фильтр. К полученному раствору прибавляют 0,05 г магния порошка и 0,5 мл кислоты хлористоводородной концентрированной, постепенно появляется красновато-коричневое окрашивание (флавоноиды).
Остаточное количество пестицидов	Отсутствует	В соответствии с требованиями ГФ РУз 2.8.13 и СанПиН РУз №0366-19 «Гигиенические нормы безопасности пищевой продукции». В препарате должно содержаться гексахлорцикло-гексана (сумма изомеров α-, β-, δ-, ε-, γ) не более 0,1 мг/кг, ДТТ и его метаболитов не более 1 мг/кг, при отсутствии гептахлора и альдрина.

Изучение стабильности показали, что анализируемые показатели отвечают требованиям, предъявляемым к капсулированным лекарственным формам в течение 2 лет.

В седьмой главе диссертации, названной **«Разработка технологии получения биологически активной добавки капсул «Фитогеп-5»**, приведены результаты исследований по получению сухого экстракта «Фитогеп-5», изучению его технологических показателей, подбору состава и разработке технологии БАД в форме капсул.

Исходя из лечебных свойств лекарственных растений и по результатам их элементного и аминокислотного анализа для разработки БАД был подобран состав сбора следующего состава: листья мяты перечной, трава зверобоя продырявленного, цветки ромашки аптечной, цветки бессмертника самаркандского, цветки пижмы ложнотысячелистниковой в соотношении 10:10:20:20:20, способствующий нормализации процессов пищеварения, улучшающий функциональное состояние печени и стимулирующий выделение желчи и как дополнительный компонент при базисной терапии заболеваний печени и желчных путей.

В результате проведенных исследований был получен сухой экстракт от светло коричневого до коричневого цвета со слабым специфическим запахом. % выхода сухого экстракта составил 18,4%.

Результаты исследований представлены в табл. 10.

Таблица 10

Технологические свойства сухого экстракта БАД «Фитогеп-5»

№	Исследуемые показатели	Ед. изм.	Сухой экстракт БАД «Фитогеп-5»
1.	Цвет		От светло коричневого до коричневого
2.	Запах		Слабый специфический
3.	Внешний вид		Аморфный порошок
4.	Фракционный состав: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 315 мкм -350 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 150 мкм -150 + 80 мкм -80 мкм	%	1,1 16,5 29,8 40,8 9,1 1,5 1,2
5.	Сыпучесть	кг/с 10 ⁻³	Отсутствует
6.	Насыпная плотность	кг/м ³	212,3
7.	Угол естественного откоса	град.	68,4
8.	Остаточная влажность	100°C, %	8,6

Как видно из данных таблицы 10, полученный продукт не соответствует требованиям, предъявляемым к сухим экстрактам для получения капсульной массы по таким показателям, как сыпучесть, угол естественного откоса и остаточная влажность. В связи с чем целью

дальнейших исследований стал подбор оптимального состава вспомогательных веществ для получения оптимальной капсульной массы.

Далее проводились исследования по изучению влияния вспомогательных веществ на технологические свойства капсульной массы. В табл. 11 представлен состав композиций капсул БАД «Фитогеп-5» при различном соотношении вспомогательных веществ.

Таблица 11

Состав композиций капсул БАД «Фитогеп-5» при различном соотношении вспомогательных веществ

№	Наименование действующих и вспомогательных веществ	Количество действующих и вспомогательных веществ		
		состав 1	состав 2	состав 3
1.	Сухой экстракт	200 мг	200 мг	200
2.	Мальтодекстрин	110 мг	120 мг	130
3.	Картофельный крахмал	36,5	26,5 мг	16,5 мг
4.	Магния стеарат	3,5 мг	3,5 мг	3,5 мг
5.	Средняя масса	350 мг	350 мг	350 мг

Далее были изучены технологические характеристики вышеуказанных композиций.

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 12.

Таблица 12

Технологические характеристики композиций капсул БАД «Фитогеп-5»

№	Исследуемые показатели	Ед. изм.	Капсульная масса БАД «Фитогеп-5»		
			состав 1	состав 2	состав 3
1.	Фракционный состав: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 315 мкм -350 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 150 мкм -150 + 80 мкм -80 мкм	%	1,2 16,8 29,8 40,4 9,1 1,5 1,2	1,4 17,2 29,4 39,7 9,2 1,7 1,4	1,7 17,5 29,1 38,7 9,4 1,9 1,7
2.	Сыпучесть	кг/с 10 ⁻³	4,87	4,87	4,34
3.	Насыпная плотность	кг/м ³	569,1	574,3	576,8
4.	Угол естественного откоса	град.	44,2	38,4	38,4
5.	Остаточная влажность	100°С, %	5,07	4,89	4,89

Как видно из данных табл.12, количество и соотношение вспомогательных веществ, входящих в состав капсульной массы, влияют на ее технологические показатели.

Оптимальные значения технологических показателей были получены для композиции состав №2, где такие параметры, как сыпучесть, угол естественного откоса и остаточная влажность находились в оптимальном пределе, который и был отобран в качестве идеального состава для получения капсул БАД «Фитогеп-5».

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Предложена оптимальная технология и методы стандартизации желчегонного сбора «Трифлос». По результатам проведенных исследований ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья предприятия (ФСП 42 Уз -02018576 - 4751-2021), разработанная совместно с АО «Тошкент вилояти Дори-Дармон», получено разрешение к медицинскому применению (удостоверение № DV/M 03972/11/21).

2. В желчегонном сборе «Трифлос» методом ВЭЖХ-МС доказано наличие более 40 фенольных соединений. Исходя из полученных результатов предложено стандартизовать данный сбор по розмариновой кислоте (19,1 мг/100 г) и по кверцетину (143 мг/100 г).

3. Методом четырехфакторного плана эксперимента на основе 5х5 греко-латинского квадрата проведен выбор оптимальных условий для процесса экстракции при получении сухого экстракта из желчегонного сбора «Трифлос». Научно обоснована целесообразность применения ультразвукового воздействия, позволяющая увеличить выход целевых БАВ до 2,6%. Доказано, что выход сухого экстракта составил 21%.

4. Результатами сравнительного изучения аминокислотного состава сбора «Трифлос» и сухого экстракта «Гепафлос» на его основе, доказано высокое содержания глицина (0,48 мг/г и 0,76 мг/г, соответственно), что обуславливает ярко выраженный желчегонный эффект лекарственных средств.

5. Предложена технология получения сухих экстрактов из цветков пижмы ложнотысячелистниковой и травы полыни горькой, являющиеся составными компонентами капсул «Гелрем®». ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждены, разработанные совместно с СП ООО «Remedy Group», фармакопейные статьи предприятия для «Пижмы цветков экстракт сухой» (ФСП 42 Уз-22175941-1708-2021), «Полыни травы экстракт сухой» (ФСП 42 Уз-22175941-1707-2021).

6. Предложен оптимальный состав и рациональная технология антигельминтных капсул «Гелрем». Доказано, что введение в состав капсул измельченного растительного сырья улучшает технологические показатели капсулируемой массы, а также усиливает фармакотерапевтическую активность. ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия для капсул «Гелрем®» (ФСП 42 Уз-22175941-1709-2021), они разрешены к медицинскому применению (удостоверение № DV/M 00684/03/16).

7. Технология производства капсул «Гелрем» апробирована в промышленных условиях на базе СП ООО «Remedy Group» (ПР-42-Уз-03873/22175941-1407-2012), данная технология предложена для

промышленного производства отечественного антигельминтного лекарственного средства.

8. Технические условия на биологически активную добавку «Фитогеп-5» (Ts 28275514-004:2020) и Технологическая инструкция по ее производству (ТИ 28275514-004:2020) утверждены государственным центром санитарно-эпидемиологического контроля РУз.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCE DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 AT THE TASHKENT
PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

ABDURAKHMONOVA NARGIZA ABDUMAJIDOVNA

**DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION DRUGS AND
BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES ON THE BASIS OF TANACETI
PSEUDACHILLEAE FLOWERS**

**15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognozy
15.00.01 – drug technology**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION
DOCTOR OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent – 2022

The topic of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2020.3.DSc/Far25

The dissertation was completed at the Tashkent Pharmaceutical Institute
Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) posted on the web page of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and the Information and educational portal "ZiyoNET" (www.ziynet.uz).

Scientific consultants: Ibragimov Abdulla Yakubovich
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Karieva Ekut Saidkarimovna
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents: Komilov Khojiasror Masudovich
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Khalilov Ravshanjon Muratdjanovich
Doctor of technical sciences, leading researcher

Abdullahekova Viloyat Nurillabekovna
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Leading organization: Uzbek Scientific Research Chemical and Pharmaceutical Institute named after A.Sultanov

The dissertation defense will take place on 26 August 2022y at 10⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent Pharmaceutical Institute (address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek str., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38; fax: (+99871) 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz

The dissertation can be found in the Information Resource Center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 38 at the address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek str., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38

The abstract of the dissertation has been sent out "10" August 2022 year
(register of the mailing protocol no. 38 from "10" August 2022 y.).



K.S. Rizaev
Chairman of the scientific council on awarding of scientific degrees D M Sc.

Kh.R. Tukhtaev
Deputy scientific secretary of the scientific council on award of scientific degree, D Ph Sc., professor

F.F. Urmanova
Chairman of the scientific seminar under Scientific council on award of scientific degrees, D Ph Sc., professor

INTRODUCTION (Dissertation abstract of the doctor of Sciences (DSc))

The aim of the study is the selection of a scientifically based composition, the development of technology and standardization of medicines with choleretic and anthelmintic effects, as well as biologically active additives (biological active additives) to food based on the flowers of tansy false yarrow.

The objects of the study were used tansy false yarrow flowers, chamomile flowers (pharmacy), yarrow grass, wormwood grass, peppermint leaves, flowers of Samarkand immortelle, herb of St. John 's wort perforated, choleretic collection "Triflos" and the dry extract "Gepaflox" obtained on its basis, the encapsulated dosage form "Gepaflox", capsules "Gelrem®" and the biologically active additive "Phytogep-5".

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the composition, qualitative and quantitative indicators of the main groups of biologically active substances contained in the new "Triflos" choleretic collection were determined;

for the first time, using the method of mathematical planning of the experiment, a technology for obtaining a dry extract of "Gepaflox" was developed, optimal conditions for the extraction process were determined;

methods of standardization of the choleretic collection "Triflos" and dry extract "Gepaflox" based on it have been developed, criteria for their authenticity and good quality have been determined;

a scientifically based composition has been selected and a rational technology for producing "Gepaflox" capsules based on a choleretic substance has been developed;

for the first time, optimal conditions for the extraction of tansy false-yarrow flowers and wormwood grass were determined, and their quality was assessed;

a rational technology of "Gelrem®" capsules of antihelmintic action has been developed;

the compliance of the quality indicators of the capsules "Gepaflox" and "Gelrem®" with the requirements of international standards has been proved;

for the first time, a biologically active additive "Phytogep-5" was developed in the form of capsules based on local vegetable raw materials, which contributes to the normalization of digestive processes, improves the functional state of the liver and stimulates the secretion of bile.

The implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the development and standardization of medicines and biologically active additives based on tansy flowers of false yarrow:

The State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" approved the Pharmacopoeia article of the enterprise for the choleretic collection "Triflos" (FSP 42-Uz-02018576-4751-2021), and also received permission for medical use (certificate No. DV/M 03972/11/21). As a result, it was possible to increase the range of choleretic medicines;

The State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" approved the Pharmacopoeia article of the enterprise on "Tansy flowers dry extract" (FSP 42 Uz-22175941-1708-2021). As a result, it is possible to produce a substance for medicines of cholaretic and antihelmintic action;

The State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" approved the Pharmacopoeia article of the enterprise on "Wormwood herb dry extract" (FSP 42 Uz-22175941-1707-2021). As a result, the possibility of producing a substance for antihelmintic drugs was obtained;

The State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" has approved the Pharmacopoeia article of the enterprise for "Gelrem®" capsules (FSP 42 Uz-22175941-1709-2021), and also received permission for medical use (certificate No. DV/M 00684/03/16). As a result, the possibility of producing an antihelmintic drug was obtained;

Technical specifications for the biologically active additive "Phytogep-5" (Ts 28275514-004:2020) and Technological instructions for its production (TI 28275514-004:2020) have been approved. As a result, the production of a biologically active food additive "Phytogep-5" was mastered on the basis of LLC "Abduxoliq Pharm".

The State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" approved the industrial regulations for Gelrem® capsules (PR-42-Uz-03873/22175941-1407-2012). As a result, the possibility of industrial production of the antihelmintic drug "Gelrem®" was obtained.

The structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 179 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I бўлим; I part)

1. Ибрагимов А.Я., Абдурахмонова Н.А. Составление желчегонного сбора на основе местного растительного сырья// Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2012. - №1. - С. 25-28. (15.00.00., №2).
2. Ибрагимов А.Я., Абдурахмонова Н.А., Мавлонов Г.Т. Стандартизация желчегонного сбора на основе местного растительного сырья по содержанию фенолкарбоновых кислот и флавоноидов// Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2013. - №4. - С. 42-47. (15.00.00., №2).
3. Абдурахмонова Н.А., Ганиев А.К., Мавлонов Г.Т., Ибрагимов А.Я. Состав экстрактивных фенольных соединений трехкомпонентного желчегонного сбора// Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2016. - №2. - С. 19-24. (15.00.00., №2).
4. Турсунова М.Х., Абзалов Ш.Р., Ибрагимов А.Я., Ганиев А.К., Абдурахмонова Н.А. Фармакологические свойства желчегонного сбора и его сухого экстракта// Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2016. - №2. - С. 123-126. (15.00.00., №2).
5. Абдурахмонова Н.А., Қаюмов О.Ф., Ибрагимов А.Я., Ганиев А.К., Муллажонов М.Т. Ўт хайдовчи йиғмадан курук экстракт олиш технологияси// Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2017. - №2. - Б. 84-88. (15.00.00., №2).
6. Турсунова М.Х., Абдурахмонова Н.А., Ибрагимов А.Я. Исследование субхронической токсичности желчегонного сбора «Трифлос»// Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2018. - №1. - С.100-105. (15.00.00., №2).
7. Абдурахмонова Н.А., Болтаева К.Ш., Ибрагимов А.Я., Бекчанов Х.К. Изучение микробиологической чистоты и антимикробной активности сухого экстракта желчегонного сбора «Трифлос»// Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент, 2020.-№3.-С.14-19. (15.00.00., №6).
8. Абдурахмонова Н.А., Ибрагимов А.Я. Стандартизация желчегонного сбора «Трифлос»// Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2021. - №2. - С. 42-51. (15.00.00., №2).
9. Abdurakhmanova N. A., Usmanov U. Kh., Ishimov U. J. Comparative study of amino acid composition of choleretic polyherbal tea"Triflos" and dry extract "Gepaflox»// Journal of Research in Health Science. -2021.-Vol. 1-2 (Issue 5).-- P.49-56 (Scopus=0,317, ISSN 2523-1251).
10. Abdurakhmanova N. A., Karieva E.S. Study of stability of “Gepaflox” capsules based on a dry extract// Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research.-2021.-Vol.10 (Issue 1).-P.27-31(UIF=7,928, ISSN 2231-2218).

11. Abdurakhmanova N.A., Li M.V., Usmanov U.Kh., Abdumajidov H.N. Determination of radionuclides in the chological collection "Triflos" and dry extract "Gepaflox"// Journal of Research in Health Science.-2022.- Vol. 6 (Issue 1-2).- P.3-7 (SJIF=5,894, ISSN 2523-1251).
12. Abdurakhmanova N. A., Karieva E.S. Using the Method of Mathematical Planning of the Experiment in the Development of an Optimal Technology for Obtaining Dry Extract from the Chological Collection "Triflos"// Global Journal of Medical Research: B Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine.- 2022.- Vol. 22 (Issue 2).- P.15-20 (SJIF=8,23, ISSN 2249-4618).

II часть (II бўлим; II part)

13. Abdurakhmanova N.A. Composition of extractive phenolic compounds of cholagogus compound "Triflos" // Journal of Hunan University (Natural Sciences).-2021.-Vol. 48 (Issue 10).-P.582-588.
14. Abdurakhmanova N.A., Ibragimov A.Ya., Ganiev A.K., Mavlonov G.T., Bekchanov Kh.K.. Composition of extractive phenolic compounds in three - component cholagogic polyherbal tea// Proceedingc of the Uzbek-Japan symposium on ecotecnologies. Honda Foundation. - Tashkent, 2016.-P.102-108.
15. Ибрагимов А.Я., Абдурахманова Н.А., Ганиев А.К. К вопросу обеспечения сырьём производства антигельминтного препарата «Гелрем» // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». - Ташкент, 2011.-С. 238-239.
16. Ибрагимов А.Я., Абдурахманова Н.А., Ганиев А.К. Антигельминтные препараты на основе местного растительного сырья// Тезисы научно-практической конференции «Великое наследие Ибн Сино и современная медицина», посвященной VI Авиценновским чтениям. –Бухара, 2011.-С.122-123.
17. Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я. Составление рационального желчегонного сбора на основе местного растительного сырья// Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации».- Ташкент, 2013.-С. 403-404.
18. Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я., Мавлонов Г.Т. Стандартизация желчегонного растительного сбора по содержанию фенольных соединений// Сборник материалов I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Инновации в здоровье нации", Санкт-Петербург, 2013.-С.131-132.
19. Ибрагимов А.Я., Абдурахманова Н.А. Желчегонный сбор на основе местного растительного сырья и его анализ// Материалы республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент, 2014.-С. 24-25.
20. Алиев Х.У., Абдурахмонова Н.А., Муллажонова М.Т., Одилов М.И., Ибрагимов А.Я., Каххоров С.А. Янги ўт хайдовчи дори воситасининг ўт

- ажралишига таъсири// Матер.науч.-практич. конф. с международным участием «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации», Т.:2015.-С. 402-403.
21. Каххоров С.А., Ибрагимов А.Я., Абдурахманова Н.А., Темиров Б.С. Янги таркибли ўт ҳайдовчи йиғмани стандартлашга оид изланишлар// “Таълим, фан ва ишлаб чиқаришда фармациянинг долзарб муаммолари” республика илмий-амалий анжуман (халқаро иштирокида) материаллари.– Тошкент, 2015. - Б.105-106.
22. Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я., Каххоров С.А. Маҳаллий ўсимликлар хом ашёси асосида ўт ҳайдовчи йиғма таркибини танлаш// “Таълим, фан ва ишлаб чиқаришда фармациянинг долзарб муаммолари” республика илмий-амалий анжуман (халқаро иштирокида) материаллари.– Тошкент, 2015. - Б.14-15.
23. Абдурахманова Н.А., Каххоров С.А., Ибрагимов А.Я., Ганиев А.К. Количественное определение флавоноидов в желчегонном сборе методом спектрофотометрии// Материалы республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2016.-С.7-8.
24. Абдурахманова Н.А., Каххоров С.А., Ибрагимов А.Я., Ганиев А.К. Получение сухого экстракта желчегонного сбора и его фармакологическая активность// Материалы республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2016.-С.384-385.
25. Турсунова М.Х., Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я., Ганиев А.К. Изучение острой токсичности и желчегонного действия нового лекарственного сбора и его сухого экстракта (2 сообщение)// Ліки – людині. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. (230-31 березня 2017 року) / у 2-х т. – Х. : НфаУ, 2017.-С.299-302.
26. Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я. Доклинические исследования капсул «Гелрем»// Ліки – людині. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. (230-31 березня 2017 року) / у 2-х т. – Х. : НфаУ, 2017.-С.28-29.
27. Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я. Изучение эфирного масла в препарате «Гелрем» методом хромато-масс-спектрометрии// Ліки – людині. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. (230-31 березня 2017 року) / у 2-х т. – Х. : НфаУ, 2017.-С.14-19.
28. Абдурахмонова Н.А., Ибрагимов А.Я., Саямова Ш.Т. Анализ ассортимента желчегонных препаратов зарегистрированных на территории Республики Узбекистан// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с международным участием).- Ташкент, 2017.-С.103-104.

29. Абдурахмонова Н.А., Турсунова М.Х., Ибрагимов А.Я.. Изучение безопасности лекарственного средства «Трифлос»// Ліки – людині. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. (28-29 березня 2018 року) / у 2-х т. – Х. : НфаУ, 2018.-С.30-31.
30. Абдурахмонова Н.А., Ибрагимов А.Я., Г.Т.Мавлонов, Муллажонова М.Т. Определение суммы фенольных соединений и суммы флавоноидов в сухом экстракте желчегонного сбора «Трифлос»// Сборник материалов научно-практической конференции «Вклад Абу Али ибн Сино в развитие фармации и актуальные проблемы современной фармацевтики».-Ташкент, 2018.-С.87-88.
31. Абдурахмонова Н.А., Шожалилова М.С., Ибрагимов А.Я., Усманов У.Х. Клинические испытания антигельминтной эффективности и переносимости капсул «Гелрем»//Материалы международной конференции «Дни КГМА 2029, посвященные 80-летию КГМА им. И.К.Ахунбаева». -Бишкек, 2019. -С.55-58.
32. Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я., Мавлонов Г.Т., Салямова Ш.Т. Определение содержания суммы фенольных соединений и флавоноидов в сухом экстракте желчегонного сбора// Ліки – людині. сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. (12-13 березня 2020 року) / у 2-х т. – Х.: НФаУ, 2020. – Т. 2. –С.94-96.
33. Абдурахмонова Н.А., Ибрагимов А.Я., Усманов У.Х. Разработка биологически активной добавки к пище “Фитогеп-5”// Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы».-Ташкент, 2020.-С.293-294.
34. Абдурахманова Н. А., Кариева Ё.С., Усманов У.Х., Салямова Ш.Т. Разработка оптимальной технологии получения сухого экстракта из желчегонного сбора “Трифлос”// Ліки–людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. (11-12 березня 2021 року) / у 2-х т. – Х.: НФаУ, 2021. – Т. 2. –С.174-176.
35. Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я., Усманов У.Х., Ишимов У.Ж. Изучение макро и микроэлементов желчегонного сбора «Трифлос»// Материалы международной научно-практической конференции. «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». - Ташкент, 2021.-С.436-438.

Автореферат «Фармацевтика» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоги: 3,75. Адади 100 дона. Буюртма № 52/22.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.