

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

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НУРИДУЛЛАЕВА КАМОЛА НЕГМАТИЛЛОЕВНА

ЎЗБЕКИСТОНДА ЎСАДИГАН ДОРИВОР ҚОҚИ ЎТ АСОСИДА ДОРИ
ВОСИТАЛАРИ ВА БИОЛОГИК ФАОЛ ҚЎШИМЧАЛАРНИ
ЯРАТИШНИНГ НАЗАРИЙ ВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ АСПЕКТЛАРИ

15.00.01 – дори технологияси
14.00.41- халқ табobati

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2024

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Нуридуллаева Камола Негматиллоевна

Ўзбекистонда ўсадиган доривор қоқи ўт асосида дори воситалари ва биологик фаол кўшимчаларни яратишнинг назарий ва экспериментал аспектлари..... 3

Нуридуллаева Камола Негматиллоевна

Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных средств и БАД на основе одуванчика лекарственного, произрастающего в Узбекистане..... 29

Nuridullaeva Kamola Negmatilloevna

Theoretical and experimental aspects of the creation of medicines and dietary supplements based on dandelion officinalis, growing in Uzbekistan..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

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

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НУРИДУЛЛАЕВА КАМОЛА НЕГМАТИЛЛОЕВНА

ЎЗБЕКИСТОНДА ЎСАДИГАН ДОРИВОР ҚОҚИ ЎТ АСОСИДА ДОРИ
ВОСИТАЛАРИ ВА БИОЛОГИК ФАОЛ ҚЎШИМЧАЛАРНИ
ЯРАТИШНИНГ НАЗАРИЙ ВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ АСПЕКТЛАРИ

15.00.01 – дори технологияси
14.00.41- халқ таботати

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузурдаги Олий аттестация комиссияси** В2024.2.DSc/Far43 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-сайти (www.phatmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот тўғрисида порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:	Ризиев Камал Саиджаронович тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим Кариева Ёкут Саиджароновна фармацевтика фанлари доктори, профессор
Расмий ошроғчилар:	Назарова Зарифа Алимджоновна фармацевтика фанлари доктори, профессор Атабеков Нурмат Саттиннатович тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим Сетимов Ғайрат Бахтиёрвич техника фанлари доктори, катта илмий ходим
Етакчи ташкилот:	Жанубий Қозоғистон тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузурдаги DSc.04/30.12.2019 Far 32.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2024 йил «8» октябрь соғат 14:00 даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзи: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: info@phatmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (60 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2024 йил «20» сентябрь кунин тарқатилди.
(2024 йил «20» сентябрь даги 60 рақамли ресурс базасида).



А.Ф. Дуематов
Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш раиси, фарм.ф.д., профессор

Ф.Х. Мақсудова
Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, фарм.ф.д., доцент

Х.Р. Тухтөев
Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, фарм.ф.д., профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Биологик хилма-хиллик ҳақидаги Конвенция котибиятининг маълумотларига кўра, дунё миқёсида ўсимликлар асосида препаратларнинг савдоси 2000 йилда 60 млрд. долларга, 2010 йилда 90 млрд. долларга баҳоланган бўлса, 2050 йилга келиб йиллик ўсиш 7 % ошиши, ҳажми эса 5 трлн. долларга етиши кутилмоқда. Шу муносабат билан маҳаллий доривор ўсимлик хомашё асосида самарали, кам захарли комплекс дори препаратлари ва биологик фаол қўшимчалар (БФҚ)ни ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш, турғунлигини таъминлаш, терапевтик самарадорлиги ва хавфсизлигини исботлаш, тиббиёт амалиётига татбиқ этиш масалаларини ҳал этиш муҳим аҳамият касб этади.

Дунё миқёсида «фармацевтик ремейк» йўналишида, яъни асрлар давомида халқ табобатида кенг қўлланилиб келаётган доривор ўсимликларни ҳар томонлама ўрганиш, уларнинг кимёвий таркибини аниқлаш, сифат меъёрлари ва фармакологик фаоллигини белгилаш, улар асосида оригинал, самарали ва хавфсиз дори воситалари ва БФҚни яратиш, шунингдек, уларни расмий тиббиётда қўллашни асослаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада инулин сақловчи ўсимликлар хомашёсини аниқлаш, уларнинг чинлиги ва сифат мезонларини белгилаш, доривор ўсимликлар таркибидаги биологик фаол моддалар (БФМ)нинг максимал даражада ажралиб чиқишини таъминлайдиган технологияларни таҳлил қилиш, олинган маҳсулот сифатини меъёрий ҳужжатлар талабларига мувофиқ баҳолаш, ҳамда уларнинг турғунлигини таъминлаш бўйича тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда соғлиқни сақлаш, хусусан, фармацевтика соҳасида амалга оширилаётган ислохотлар самарасида маҳаллий доривор ўсимликларни ўрганиш, уларни культивация қилиш ҳамда етиштириш бўйича плантацияларни барпо этиш, БФМнинг асосий гуруҳларини ажратиш, импорт ўрнини босиш масалаларини ҳал этиш мақсадида дори воситалари ва БФҚ учун хавфсиз, ресурс ва энергия тежовчи технологияларни ишлаб чиқиш борасида олиб борилаётган кенг кўламли тадқиқотлар бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясида “Мамлакатда ишлаб чиқариладиган дори-дармон ва тиббиёт воситаларининг улушини 80 фоизга етказиш...”¹ каби муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, доривор ўсимликлар асосидаги иқтисодий самарадор, сифат кўрсаткичлари бўйича халқаро меъёрий ҳужжатлар талабларига жавоб берадиган дори воситалари ва БФҚларнинг ассортиментини кенгайтириш, шунингдек, уларни маҳаллий фармацевтика корхоналари томонидан ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш муҳим аҳамият касб этади.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ-4670-сон, 2020 йил 26 ноябрдаги «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларнинг уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтиришга оид чора-тадбирлар тўғрисида» ПҚ-4901-сон, 2022 йил 20 майдаги «Доривор ўсимликларни маданий ҳолда етиштириш ва қайта ишлаш ҳамда даволашда улардан кенг фойдаланишни ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-251-сон қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-55-сон фармони ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи². Доривор ўсимликларнинг кимёвий таркибини аниқлаш, БФМни ажратиш учун замонавий энергия тежовчи технологиялардан фойдаланиш, олинган экстрактларни тозалаш, улар асосида дори воситаларни ва БФҚни ишлаб чиқиш, уларнинг зарарсизлиги ва терапевтик фаоллигини аниқлашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония), University of Hohenheim, University Children's Hospital Essen (Германия), Rutgers University, Ohio State University, Wisconsin-State University (АҚШ), Department of Endocrinology and Internal Medicine (Дания), University of Alberta (Канада), Institute of Pharmaceutical Chemistry, China Medical University (Хитой), Duksung Women's University (Жанубий Корея), University of Tehran (Эрон), Universitas Gadjah Mada (Индонезия), «Stefan cel Mare» University of Suceava (Руминия), School of Studies in Pharmaceutical Sciences, Jiwaji University (Ҳиндистон), Institute of Molecular Biology and Biotechnology (Покистон), Воронеж давлат университети, Санкт-Петербург давлат кимё ва фармацевтика университети, Пятигорск давлат фармацевтика академияси, Олтой давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси); Миллий фармацевтика университетида (Украина) олиб борилмоқда.

² Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: 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 манбалар асосида кўриб чиқилган.

Доривор қоқи ўт туркумига мансуб ўсимликларни ҳар тарафлама ўрганиш, асосий БФМни ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқиш, уларнинг сифат ва миқдорий кўрсаткичларини халқаро меъёрий хужжатлар талабларига мувофиқлигини аниқлаш, табиий манбалардан инулин олиш усуллари ишлаб чиқишга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: ионлаштирувчи электрон масс-спектрометрия ёрдамида қоқи ўт илдизларида янги терпеноидлар аниқланган (Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Япония); *Taraxacum mongolicum* нинг гипополидемик таъсири аниқланган (China Medical University, Хитой); ионли хроматографиясидан фойдаланиб, *Asteraceae* оиласига мансуб ўсимликларда фруктанларнинг янги тури топилган (University of Hohenheim, Германия); *Taraxacum officinale L.* нинг асосий компоненти бўлган таракастериннинг антиоксидант таъсири исботланган (University of Tehran, Эрон); қоқи ўтнинг диабетга қарши хусусиятлари аниқланган, унга асосланган препаратларни II типдаги қандли диабетни даволаш учун қўллаш имкони исботланган (Department of Endocrinology and Internal Medicine, Дания); тижорий миқёда инулин ишлаб чиқариш учун пуркаш орқали қуритиш усулидан фойдаланиш истиқболлари аниқланган (Jiwaji University, Ҳиндистон); ICP-MS спектрометрия усулидан фойдаланиб, доривор қоқи ўтнинг янги терилган ва музлатилган барча қисмларининг кимёвий таркиби аниқланган («Stefan cel Mare» University of Suceava, Руминия); турли ўсимликларда инулинни тўпланиш динамикаси аниқланган (Воронеж давлат университети); қоқи ўт хомашёсидан инулин ва гидроксидолчин кислоталар йиғиндисини ажратиб олиш усули ишлаб чиқилган (Олтой давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси).

Бутун дунёда дори воситалари ва БФҚларни яратишда ўсимлик хомашёсидан БФМларнинг манбаи сифатида фойдаланиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, БФМни аниқлашнинг замонавий инструментал таҳлил усуллари ёрдамида ўсимликларнинг кимёвий таркибини қиёсий ўрганиш, ўсимлик дори воситаларини олиш усуллари ишлаб чиқиш, стандартлаш, уларнинг турғунлигини ошириш йўллари излаш, ўсимлик дори воситаларининг зарарсизлиги ва терапевтик самарадорлигини исботлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маҳаллий ўсимликларни ўрганиш, турли агрегат ҳолатидаги ўсимлик экстрактларини олишда БФМнинг ажралиб чиқишига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш, уларни стандартлаш масалаларини ҳал қилиш, дори воситалари ва БФҚ учун мақбул технологияларни ишлаб чиқиш бўйича Ўзбекистон олимлари З.А. Назарова, Ф.Ф. Урманова, Х.М. Комилов, Х.М. Юнусова, У.М. Азизов ва бошқалар томонидан амалга оширилган тадқиқотларнинг илмий ва амалий аҳамиятини таъкидлаш керак.

Дунё миқёсида Т.Кikuchi, А.Тanaka, Y.J.Liu, P.C.Shieh, U.K.Choi, O.H.Lee, S.Rehman, B.Ijaz, M.Yousefi Ghale-Salimi, M.Eidi, S.Pădureț, S.Amariei, S.Huang, S.C.Sigstedt, C.J.Hooten, D.M.Mingarro, A.Plaza, K.Menke,

M.Schwermer, M.A.Nassan, M.R.Flores-Ocelotl, H.A.Дьякова, Л.М.Танхаева, Ю.И.Чистова, H.A.Ананьина, Д.Н.Оленник, A.B.Азнагулова, Л.Ф.Пономарева, B.A.Куркина, C.H.Евстафьева, H.П.Тигунцева томонидан қоқи ўт туркумига мансуб ўсимликларни фитокимёвий таркибини аниқлаш, уларни расмий тиббиётда қўллаш имкониятларини белгилаш, улар асосидаги дори воситаларининг фармакологик фаоллигини ўрганиш, экстрактларни олиш усуллари ишлаб чиқиш ва қиёсий таҳлил қилиш, шунингдек, олинган экстрактлардан фаол субстанция сифатида фойдаланган ҳолда дори воситалари ва БФҚни яратиш соҳасидаги тадқиқотлар эътиборга лойиқдир. Ҳар хил турдаги хомашёлардан инулинни ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқиш, уни тозалаш ва стандартлаш, тиббий ва парҳез озикланиш маҳсулотларида қўллаш, фармакотерапевтик самарадорлигини аниқлаш бўйича комплекс тадқиқотлар Z.Zeaiter, M.E.Regonesi, Q. Le Bastard, G.Chapelet, L.Wang, H.Yang, W.Akram, N.Garud, T.Gao, Y.Jiao, M.Shoaib, A.Shehzad, M.Omar, S.Cavini, M.Labra, G.Sello, F.Javaudin, D.Lepelletier, E.Batard, И.П. Чепурной, В.В. Зинченко, Э.Р.Сербоева, И.Ю. Митрофанова, В.В.Лисовой, Н.Г.Гулюк, Н.Д.Лукин, Ю.А Селиванова, С.М. Кунижева, Э.Н. Швецова, В.Н. Гейко, П.П. Хворост, Н.Ф. Кимиссаренко, Н.Е. Воробьевалар томонидан олиб борилган.

Ушбу диссертация иши Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ўсадиган доривор қоқи ўт хомашёсини (илдизларини) ўрганиш, таркибидаги инулинни ажратиб олиш, унинг асосида дори воситалари ва БФҚларни яратиш ва стандартлашга оид биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Махаллий доривор ўсимлик ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ўсадиган доривор қоқи ўт илдизини кимёвий таркибини аниқлаш, ундан инулинни ажратиб олишнинг илмий асосланган технологиясини яратиш ҳамда ушбу субстанция асосида БФҚларни ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ушбу фармакотерапевтик гуруҳ вакилларига бўлган талаб бўйича адабиётларни таҳлил қилиш натижаларига кўра, доривор қоқи ўт асосида инулин сақловчи дори воситалари ва БФҚлар ассортиментини кенгайтириш долзарблигини илмий асослаш;

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ўсадиган доривор қоқи ўт илдизларининг кимёвий таркибини ўрганиш, асосий биологик фаол моддаларнинг миқдорини аниқлаш, хомашёни стандартлаш ишларини амалга ошириш;

экспериментларни математик режалаштириш усулидан фойдаланган ҳолда, доривор ўсимлик хомашёсидан инулинни тўлиқ ажратиб олишга таъсир қилувчи омилларни аниқлаш асосида ушбу полисахаридни сақловчи субстанцияни олиш учун мақбул экстракция шароитларини танлаш;

олинган субстанцияни тозалаш учун оптимал шароитларни танлаш, сифат меъёрларини белгилаш;

инулин сақловчи субстанциянинг структура-механик ва технологик кўрсаткичларини аниқлаш;

олинган инулин сақловчи субстанция асосида капсула шаклидаги монофаол ва комбинирланган БФҚнинг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотларни олиб бориш;

капсула шаклидаги БФҚларни стандартлаш усулларини ҳамда «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитларини ишлаб чиқиш;

доривор қоқи ўт илдизлари, инулин сақловчи субстанция ва ишлаб чиқилган капсула шаклидаги БФҚларнинг турғунлигини ўрганиш;

дори воситаси учун меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқиш ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасасида рўйхатдан ўтказиш, шунингдек БФҚларга тегишли ҳужжатларни тасдиқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида доривор қоқи ўт илдизлари, унинг асосида олинган инулин сақловчи субстанция, шунингдек, «Инумак» ва «Иммунорм» монофаол ва комбинирланган БФҚлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети доривор қоқи ўт асосида инулин сақловчи дори восита ва БФҚларни технологиясини ишлаб чиқиш, стандартлаш, турғунлигини белгилаш, шунингдек уларни тиббиёт амалиётга жорий этиш мақсадида тегишли меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни олиб боришда замонавий технологик, кимёвий, физик-кимёвий, инструментал, биофармацевтик, фармакологик таҳлил усулларида, шунингдек, экспериментларни математик режалаштириш усулларида ҳамда статистик таҳлил қилишда Студентнинг t - мезони ёрдамида компьютер дастуридан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ўсадиган доривор қоқи ўт илдизлари таркибидаги асосий БФМлар ва уларнинг миқдори аниқланиб, ушбу ўсимлик инулин сақловчилар гуруҳига кириши аниқланган;

доривор қоқи ўт илдизларини стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган, хомашё сифатини меъёрлаштирувчи сонли кўрсаткичлар, ҳамда унинг экологик тозаллиги ва хавфсизлигини белгиловчи микробиологик тозаллиги ва контаменантлар миқдори (оғир токсик металллар, радионуклидлар ва пестицидлар) аниқланган;

илк бор экспериментларни математик режалаштириш усулидан фойдаланиб, доривор қоқи ўт илдизларидан инулинни экстракция қилиш жараёни учун мақбул шароитлар танланган ва субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилган;

олинган субстанцияни ёт моддалардан тозалаш учун инулинни этил спирти ёрдамида чўктириш усули таклиф қилинган; бунда сувли экстрактни оптимал концентрлаш даражаси, концентрат – этил спирти ҳажм нисбати, чўктириш вақти ва этанол концентрацияси аниқланган;

инулин сақловчи субстанциясини стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган, уларнинг чинлиги ва сифат кўрсаткичларининг мезонлари аниқланган;

учта такрорий тажрибага эга 5x5 икки омилли режадан фойдаланиб, инулин сақловчи субстанция асосида капсула шаклидаги «Инумак» БФҚни илмий асосланган таркиби танланган ва технологияси ишлаб чиқилган;

илк бор фаол моддалар (инулин сақловчи субстанция, занжабил куруқ экстракти, аскорбин кислотаси) аралашмасининг структура-механик ва технологик кўрсаткичларини аниқлаш асосида капсула шаклидаги комбинирланган «Иммунорм» БФҚнинг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

доривор қоқи ўт илдизларидан олинган инулин сақловчи субстанцияси асосида олинган капсула шаклидаги монофаол ва комбинирланган БФҚларни стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Инумак» ва «Иммунорм» капсулаларини биофармацевтик нуқтаи назардан *in vitro* усули ёрдамида баҳолаш учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитлари аниқланган;

доривор қоқи ўт хомашёси (илдизлари), инулин сақловчи субстанцияси, ҳамда унинг асосида монофаол ва комбинирланган БФҚларнинг сақлаш шароитлари ва яроқлилиқ муддатлари белгиланган;

пребиотик, склерозга қарши, иммуностимулловчи таъсирга эга, ҳамда организмнинг бактериял ва вирусли инфекцияларга чидамлилигини оширадиган «Инумак» ва «Иммунорм» биологик фаол қўшимчаларининг хавфсизлиги ва самарадорлиги исботланган;

доривор қоқи ўт илдизлари, унинг асосида олинган инулин сақловчи субстанция, шунингдек, «Инумак» ва «Иммунорм» биологик фаол қўшимчалари учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий математик-статистик таҳлил усуллари, технологик, физик-кимёвий, биофармацевтик ва клиник олди тадқиқотлардан фойдаланилганлиги билан изоҳланади. Олиб борилган тадқиқот натижалари тажриба саноат шароитида синовдан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ўзбекистон Республикасида ўсадиган доривор қоқи ўт хомашёсининг кимёвий таркиби аниқланганлиги, унинг асосида инулин сақловчи субстанцияни олиш ва тозалашнинг илмий асосланган технологияси ишлаб чиқилганлиги, капсула шаклидаги «Инумак» ва «Иммунорм» БФҚларни яратилганлиги, шунингдек уларни замонавий

физик-кимёвий таҳлил усулларидадан фойдаланган ҳолда стандартланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти “MALIKA LABORATORIES” МЧЖ билан ҳамкорликда қоқи ўт хомашёси (илдизлари)ни тиббиёт амалиётига жорий этиш имконини берадиган меъёрий ҳужжатлар, шунингдек, инулин сақловчи субстанция ҳамда капсула шаклидаги монофаол ва комбинирланган БФҚларни ишлаб чиқариш учун Техник шартлар ва Технологик йўриқномалар ишлаб чиқилиб, тасдиқланганлиги билан изоҳланади. Ушбу дори воситаси ва БФҚларни ишлаб чиқариш импорт ўрнини босишда ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга бўлиб, инулин сақловчи маҳаллий дори воситалари ва БФҚлар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистонда ўсадиган доривор қоқи ўт асосида дори воситалари ва БФҚларни яратишнинг назарий ва экспериментал аспекти бўйича олинган илмий натижалар асосида:

қоқи ўт илдизлари учун Вақтинча фармакопеея мақоласи (ВФС 42-Уз-5406-2024) ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган ва тиббиётда қўллашга руҳсат этилган (DV/M 04602/03/24-сонли гувоҳнома). Натижада, ўсимлик табиатига эга маҳаллий дори воситалари ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

«Қоқи ўт илдизининг қуруқ экстракти» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар (Ts 25201521-06:2024) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 25201521-06:2024) Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси томонидан тасдиқланган. Натижада, «МАКРО FARM ANDIJAN» МЧЖда инулин сақловчи қуруқ экстракт кўринишидаги БФҚни ишлаб чиқариш имконини берган;

доривор қоқи ўт илдизидан олинган инулин сақловчи субстанция асосида «Инумак» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар (Ts 25201521-08:2024) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 25201521-08:2024) Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси томонидан тасдиқланган. Натижада, «МАКРО FARM ANDIJAN» МЧЖда капсула шаклидаги БФҚни ишлаб чиқариш имконини берган;

инулин сақловчи субстанция, занжабил қуруқ экстракти ва аскорбин кислотаси асосида «Иммунорм» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар (Ts 25201521-07:2024) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 25201521-07:2024) Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси томонидан тасдиқланган. Натижада, маҳаллий фармацевтик корхонаси «МАКРО FARM ANDIJAN» МЧЖда капсула шаклидаги комбинирланган таркибли БФҚни ишлаб чиқариш имконини берган;

Ўтказилган токсикологик синовлар натижасида «ИнуМак» ва «Иммунорм» БФҚларнинг захарли эмаслиги ҳамда самарадорлиги (ЎзР Президенти Администрацияси ҳузуридаги Тиббиёт бош бошқармасининг санитария-эпидемиология назорати бошқармасининг 2024 йил 6 ва 10 июндаги хулосалари) исботланиб, улар ишлаб чиқарилишга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси ССВнинг 002543 ва 002544-сон рухсатномалари). Натижада, оксил алмашинуви жараёнларини фаоллаштирувчи ва организмда содир бўладиган биокимёвий жараёнларнинг энергия таъминотини яхшилайдиган хавфсиз БФҚларни ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг фан доктори (DSc) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 187 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва заруратига асосланиб, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети белгиланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти тавсифланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Доривор қоқи ўт – инулин сақловчи дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларининг янги ва истиқболли манбаи сифатида**» деб номланган биринчи бобида қоқи ўт (*Taraxacum*) туркумига мансуб ўсимликларни тиббиёт ва фармацевтида қўллаш истиқболлари, хусусан, доривор қоқи ўтнинг (*Taraxacum officinale* Wigg., *Asteraceae* оиласи) турли қисмларининг кимёвий таркиби, ўсимлик хомашёси ва унинг асосидаги дори воситаларининг фармакологик фаоллиги ҳақида маълумотлар берилган. Инулиннинг табиий манбалари, уни амалий қўллаш имкониятлари ва ишлаб чиқариш усуллари ҳам кўриб чиқилган. Патент ва илмий адабиётларда мавжуд бўлган ҳар хил турдаги хомашёлардан инулин олиш усуллари таҳлил қилинган, хомашёдан полисахарид олишнинг тўлиқлигига таъсир этувчи омиллар аниқланган, шунингдек, тозалаш ва

қуритиш усуллари кўриб чиқилган. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда ушбу диссертация ишида ечиладиган муаммонинг долзарблиги аниқланган.

Диссертация ишининг «**Доривор қоқи ўт илдизларининг кимёвий таркибини ўрганиш**» деб номланган иккинчи бобида қоқи ўт илдизининг БФМнинг асосий гуруҳларини ўрганиш, уларни тавсифлаш ва миқдорий таҳлили (бирламчи ва иккиламчи алмашинуви моддалари, хомашёнинг аминокислотали ва элемент таркиби), шунингдек таҳлил қилинаётган хом ашенинг хавфсизлик даражасини (оғир токсик металлар, радионуклидлар, пестицидларнинг қолдиқ миқдорлари) белгилаш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Олинган натижаларга асосан, таҳлил қилинаётган хомашёда сувда эрувчи полисахаридлар-1 - 13,6%, сувда эрувчи полисахаридлар-2 - 9,4%, пектин моддалар (этерификация даражаси 69,2%) - 2,3%, гемицеллюлоза - 2,3%, органик кислоталар - 2,69%, қандлар - 2,74%, каротиноидлар - 6,3мг%, ошловчи моддалар - 2,8%, кумаринлар - 0,15%, фенолкарбон кислоталар - 0,27% сақланиши аниқланди.

Доривор қоқи ўт илдизининг аминокислотали таркибини аниқлаш 20 та аминокислота мавжудлигини кўрсатди, улардан ўнтаси алмашинмайдиган аминокислоталардир. Аминокислоталарнинг умумий йиғиндиси 31672,64 мкг/г ни ташкил этди, шундан 10561,04 мкг/г (33,34%) алмашинмайдиган аминокислоталарга ва мос равишда 21111,04 мкг/г (66,66%) алмашинадиган аминокислоталарга тўғри келди.

Қоқи ўт илдизларининг элемент таркибини ўрганиш натижасида 56 та минерал элемент мавжудлиги исботланди. Бунда 100 дан 1000 мг/кг гача бўлган концентрацияларда 4 та элемент (St, Na, Fe, P), 10 дан 100 мг/кг гача - 4 та элемент (K, Mn, Ba, Ti), 1 дан 10 мг/кг гача - 11 та элемент (Zn, Ca, Cr, B, Rb, V, Mg, Al, Zr, Ni, Mo), ва 1 мг/кг дан кам – 37 та элемент (Li, Be, Sc, Co, Cu, As, Se, Y, Nb, Ag, Cd, Sn, Sb, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Te, Cs, W, Re, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Th, U) аниқланди.

Оғир металларни атом-абсорбцион усулда аниқлаш натижалари кўрғошин ва кадмийнинг ҳақиқий миқдорини мос равишда 0,915 ва 0,0965 ppm га тенглигини кўрсатди, бу МХ томонидан белгиланган меъёрдан ошмайди.

Пестицидларни газ хроматографияси усулида аниқлаш, гептахлор (0,0319 мг/кг), алдрин ва диэлдрин йиғиндиси (0,0265 мг/кг), ДДТ ва унинг метаболитлари (0,1904 мг/кг) миқдори белгиланган меъёрдан ошмаслигини, шунингдек, гептахлорциклогексаннинг α , β , γ -изомерларининг йўқлиги Европа фармакопоеясининг 6 наشري ҳамда Европа ҳамжамиятининг 76/895 ва 90/642 директиваларида келтирилган меъёрлардан ошмаслиги аниқланди. Шунингдек, қоқи ўт илдизлари радиацион хавфсизлик талабларига жавоб бериши исботланди.

Диссертациянинг «**Доривор қоқи ўт илдизларини стандартлаш**» деб номланган учинчи бобида хомашёнинг чинлиги (ташқи ва анатомик-диагностик хусусиятлар, асосий таъсир этувчи моддаларни аниқлаш

реакциялари) ва сифат кўрсаткичларини (сонли кўрсаткичлар, микробиологик тозалиги) ишлаб чиқишга бағишланган. Шунингдек хомашёда инулин миқдорини аниқлаш натижалари келтирилган, қоқи ўт илдизларини тайёрлаш ва сақлашнинг мақбул муддатлари экспериментал тарзда асосланган.

Қоқи ўт илдизларининг микроскопик таҳлили илдизнинг кесимида кўп қаторли жигарранг пробка мавжудлигини кўрсатди. Унинг орқасида илдиз кесимининг 40% эгаллаган кенг иккиламчи пўстлоқ жойлашган. У паренхиманинг катта овал ингичка деворли хужайраларидан иборат бўлиб, унда 15-16 қатор яхши ривожланган бош толалар гуруҳлари жойлашган. Пўстлоқ паренхимасининг хужайраларида инулиннинг рангсиз бўлаклари кўринади, улар препарат қиздирилганда осонгина эрийди. Иккиламчи пўстлоқнинг узлуксиз ҳалқаси ядро нурлари билан узилиб, атрофга қараб кенгаяди. Пўстлоқнинг ўтказувчан элементлари орасидан ўтиб, уларни алоҳида гуруҳларга ажратадилар. Камбий чизиғи аниқ.

Таҳлил қилинаётган илдизларда инулин миқдори СФ-метрик усулда аниқланди. Олинган натижаларга кўра, 95% ишончилилик эҳтимоли билан аниқлашнинг нисбий хатоси $\pm 2,93\%$ дан ошмади. Хомашё таркибидаги фруктозанлар миқдори фруктоза ва мутлоқ куруқ хомашёга нисбатан 20,11% дан 20,55% гача ораликда бўлиб, бу 18% дан кам бўлмаган миқдор меъёрини белгилаш имконини берди.

Қоқи ўт илдизларида инулиннинг тўпланиш динамикасини ўрганиш шуни кўрсатдики, унинг максимал миқдори ўсув даврининг охирида ($20,55 \pm 2,43\%$), минимал миқдори эса ўсимликнинг гуллаш ($10,52 \pm 2,47\%$) ва шоналаш ($12,07 \pm 2,23\%$) даврида кузатилади. Олинган натижаларга кўра, хомашё тайёрлашнинг оптимал муддати сифатида ёзнинг охири - кузнинг боши (август-сентябрь) тавсия этилади.

Ўтказилган тадқиқотлар натижалари асосида доривор қоқи ўт илдизларининг спецификацияси ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «**Доривор қоқи ўт илдизларидан инулинни ажратиб олишнинг sanoat технологиясини ишлаб чиқиш**» деб номланган тўртинчи боби экспериментларни математик режалаштириш усули ёрдамида қоқи ўт хомашёсидан инулинни ажратиб олишнинг мақбул технологиясини ишлаб чиқиш, уни ёт моддалардан тозалаш усулини танлаш, стандартлаш ва яроқлилик муддатини белгилашга бағишланган.

Қоқи ўт илдизларидан инулин экстракциясининг мақбул усулини танлаш учун хомашё тўрт хил усулда экстракция қилинди. Олинган сувли экстрактлар филтрланди, бирлаштирилди ва куруқ массаси 10% га қадар концентрланди (вакуум $-0,8 \dots -0,6$ кгс/см², ҳарорат 60°C), сўнг концентратни форсунка типдаги пуркагичли қуритгичда (Anhydro No. 2 русумли) қуритиш агенти кириш жойида - 170-180 ° С ҳароратда, чиқишда - 85-90 ° С ҳароратда қуритилди, эритмани юбориш тезлиги - 5 л/соат, эритмани юбориш босими 0,2 МПа.

Турли экстракция усулларидан фойдаланган ҳолда ўсимлик хомашёдан олинган куруқ экстракт ва инулиннинг унуми 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Қоқи ўт илдизларидан инулин унумига экстракция усулининг таъсири

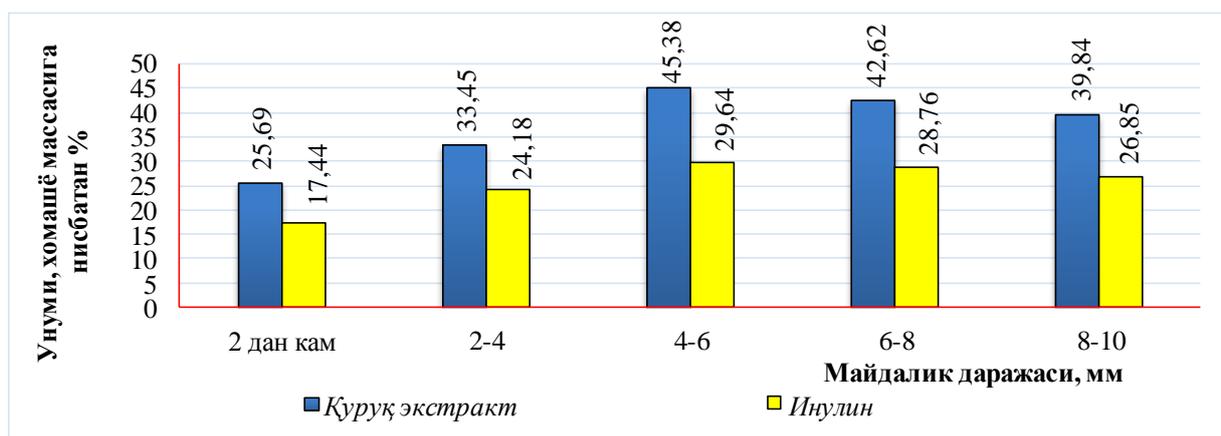
Экстракция усуллари	Куруқ экстракт унуми, хомашё массасига нисбатан %	Инулин унуми, хомашё таркибида %	Экстракция гидромодули
1	16,35	40,24	1:18
2	28,28	76,45	1:18
3	45,32	96,29	1:18
4	44,94	95,42	1:34

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, 1-усул (статистик шароитда совуқ сув билан экстракция) ёрдамида хомашёни экстракция қилишда куруқ экстракт ва инулин миқдори бошқа кўриб чиқилган усулларга қараганда паст бўлди. Экстракциянинг 2-усулида (статистик шароитда иссиқ сув билан экстракция) экстрактор ичида иссиқ сувнинг нотекис тақсимланиши кузатилди. Бундан ташқари, экстрактор деворлари яқинида экстрактив моддаларнинг қисман қизиши кузатилди. Ушбу усулнинг бу камчиликлари куруқ экстракт ва инулин унумининг пасайишига олиб келди. 3-усул (экстрагентнинг мажбурий циркуляцияси қилиш усули) ва 4-усул (гирдобли экстракция) ёрдамида хомашёни экстракция қилишда қониқарли натижаларга эришилди.

Шу билан бирга, гирдобли экстракция вақтида экстрагентнинг сарфланиши деярли 2 барабар кўп бўлди ва экстрактнинг унуми экстрагентнинг мажбурий циркуляция қилиш усулига нисбатан пропорционал равишда ошди. Инулин миқдори паст бўлган экстрактнинг унумини ошириш экстрактни концентрациялашда энергия ва вақт сарфини кўпайтиришга олиб келади. Бундан ташқари, гирдобли экстракцияда қуйидаги камчиликлар кузатилди: аралаштиргичларнинг ишлаши жараён ҳароратининг ошишига олиб келди, бу жараён ҳароратини тўғирлашда қийинчиликларни туғдирди; интенсив аралаштириш билан хомашёни майдалаш даражаси ошди, бу эса экстрактни шротдан ажратишда қийинчиликларга олиб келди. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, қоқи ўт илдизларидан инулин олиш учун экстрагентнинг мажбурий циркуляция қилиш усули танланди.

Хомашёни майдалигининг мақбул даражасини танлаш бўйича тадқиқот натижалари 1-расмда келтирилган. Заррачалар майдалигининг мақбул даражаси 4 - 8 мм ўлчам эканлиги аниқланди.

Қоқи ўт илдизидан инулинни экстрагентни мажбурий циркуляция қилиб экстракция қилиш усулига экстракция гидромодули, экстрагентни циркуляция қилиш тезлиги, жараённинг ҳарорати ва давомийлигининг таъсири баҳолаш учун экспериментларни математик режалаштиришнинг Бокс–Уилсон усули ёрдамида оптималлаштирилди.



Расм 1. Қоқи ўт илдизларидан қуруқ экстракт ва инулин унумига 80°C ҳароратда сув билан экстракциялашда хомашёни майдалик даражасининг таъсири

Оптималлаштириш параметри сифатида фазаларнинг биринчи таъсирида инулиннинг хомашё массасига нисбатан унуми олинди. Априор маълумотларга асосланиб, ўрганилаётган омиллар учун 2-жадвалда келтирилган асосий даражалар ва вариация интерваллари ўрнатилди.

2-жадвал

Вариация омиллари ва интерваллари

Омил даражаси	Омил			
	X ₁ экстракция гидромодули	X ₂ экстрагент циркуляцияси тезлиги	X ₃ жараён ҳарорати	X ₄ жараён давомийлиги
Юқори	1:5	90	80	5
Ўртача	1:4	80	70	4
Паст	1:3	70	60	3
Вариация интервали	1	20	10	1
Ўлчов бирлиги	-	л/соат	°C	соат

Уларнинг миқдорий ҳиссасига қараб омиллар қуйидаги тартибда жойлашади: X₃ > X₄ > X₁ > X₂.

Шундай қилиб, экспериментни математик режалаштириш усулидан фойдаланган ҳолда олиб борилган тадқиқотларда хомашё экстракциясининг оптимал шароитлари аниқланди, яъни сув билан 80 ° C ҳароратда экстракция қилиш, экстракция гидромодули - 1:5, экстрагентнинг циркуляция тезлиги - 90 л/с, экстракция вақти - 5 соат.

3-жадвалда келтирилган натижаларга кўра, инулин экстракцияси 80 ° C ҳароратда қоқи ўт илдизларидан сув билан экстрагентнинг мажбурий циркуляцияси қилиш усулида экстракция уч марта амалга оширилиши кераклиги аниқланди. Бунда биринчи экстракция вақти камида 4 соат, иккинчи ва учинчи экстракциялар ҳар бири 3 соат бўлиши керак.

Олинган субстанцияни максимал даражада тозалаш мақсадида алоҳида тажрибаларда доривор қоқи ўт илдизидан олинган инулинни тозалаш усулини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Бунинг учун турли усулларда инулиннинг учта намунаси олинди.

Вақтга қараб хомашёдан инулиннинг экстракцияси динамикаси

Фазалар нинг ўзаро таъсири	Вақтга қараб инулиннинг унуми, хомашё массасига нисбатан %									
	0,5 соат	1 соат	1,5 соат	2 соат	2,5 соат	3 соат	3,5 соат	4 соат	5 соат	6 соат
1	0,8	0,9	4,68	7,22	11,43	15,25	18,12	19,25	19,37	19,37
2	0,4	1,05	2,28	4,34	7,12	7,12				
3	0,2	0,6	1,28	3,05	3,05					
4	0,1	0,2	0,28	0,28						

Биринчи усулда сувли экстрактни тўғридан-тўғри қуриштиришга асосланган. Иккинчисидан - ўсимлик хомашёсини икки марта қайта экстракция қилишга эътибор қаратилди, бунда биринчи босқичда паст молекулали полисахаридлар совуқ сув билан экстракция қилиб, йўқотилди ва сўнг инулин иссиқ сув билан экстракция қилиб олинди. Учинчи усулда инулин этил спиртидан чўктириш орқали тозаланди. Ҳар бир усул учун инулиннинг унуми ва унинг тозаллиги таҳлил қилинди (2-расм).



Расм 2. Доривор қоқи ўт илдизларидан инулин намуналарининг унумига олиш усулининг таъсири

3-расмда келтирилган тажриба натижалари шуни кўрсатадики, биринчи усулда инулин унуми хомашёдаги миқдорига нисбатан 90,07% ни, иккинчи усулда - 42,16% ва учинчи усулда - 81,47% ни ташкил қилди. Тадқиқот натижаларига асосан, хомашёни совуқ сув билан ювишда ҳам инулиннинг бир қисми йўқолди. III-намунадаги инулин миқдори бошқа намуналарга қараганда юқори бўлди, чунки инулиннинг йўқолиши тахминан 9 % ни ташкил қилди.

Чўктириш вақтини аниқлаш бўйича ҳам тадқиқотлар олиб борилди. Этанол қўшилгандан кейин 8 соат давомида инулин максимал даражада чўкиши аниқланди. Сув-спиртли эритмани 12 соатдан ортиқ ушлаб туриш йўлдош моддаларнинг чўкишига ҳам олиб келди, улар эса мақсадли маҳсулот сифатини пасайтиради.

Инулинни чўктириш учун этил спирти ва сувнинг оптимал нисбатини аниқлаш мақсадида тажрибалар қуйидагича олиб борилди: 12 кг хомашё I-намуналарининг олишдаги аналогик шароитларда экстракция қилинди, олинган экстрактлар бирлаштирилди, филтрланди ва 10 қисмга бўлинди. Ҳар бир

қисм турли курук қолдиқ миқдоригача концентранди. Ҳар бир концентратдан инулинни чўктирилиш учун 95% ли этил спирти турли миқдорда қўшилди. Сув-спиртли эритма 8 соат тиндирилди. Чўкмалар филтрланди ва қуритгич шкафида 60 °С ҳароратда қўритилди (4-жадвал).

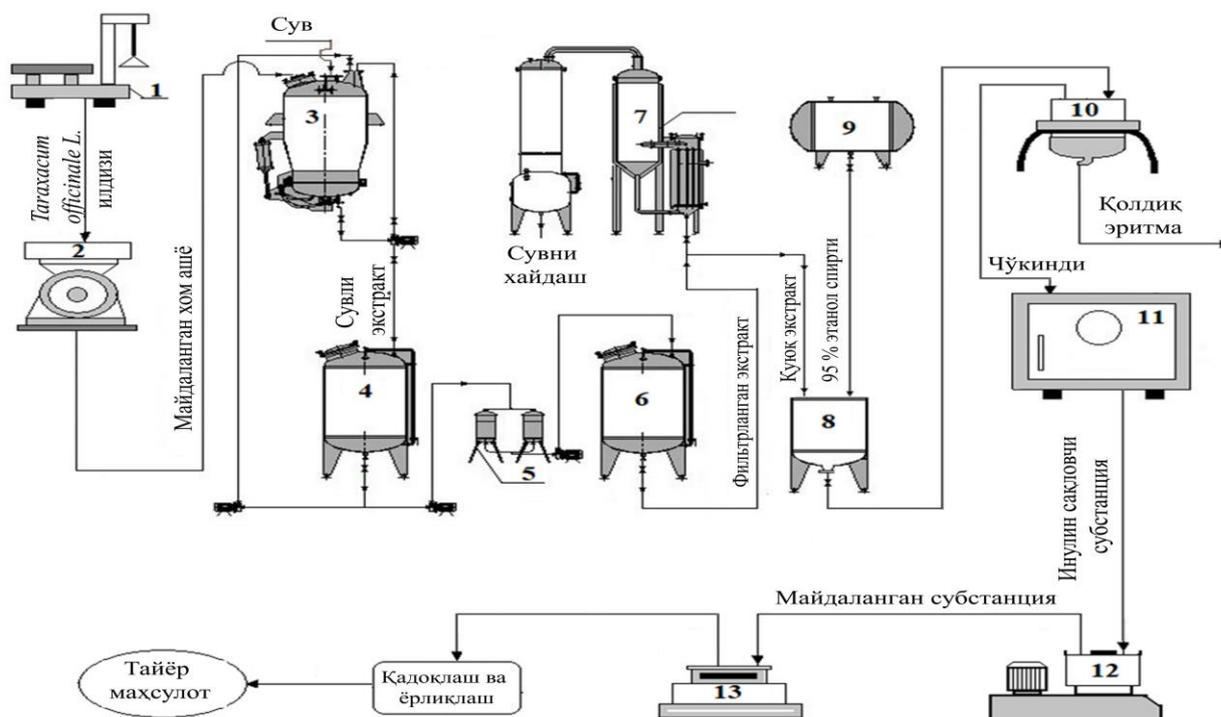
4-жадвал

Инулин унуми ва тозалигига экстракт қуюқлиги ва қўшилган 95% этил спирти миқдорини таъсири

Тажриба рақами	Концентранган экстрактдаги курук қолдиқ таркиби, %	Концентрат-спиртнинг ҳажмий нисбатида қўшилаётган 95 % этил спирти миқдори	Хомашё массасига нисбатан унуми, %	Инулин тозалиги, %
1	60	1:4	22,75 ± 0,46	72,94 ± 2,19
2	60	1:5	26,12 ± 0,53	76,55 ± 2,26
3	60	1:6	29,85 ± 0,74	80,07 ± 2,38
4	70	1:3	27,68 ± 0,55	79,56 ± 2,32
5	70	1:4	30,14 ± 0,85	81,38 ± 2,40
6	70	1:5	30,48 ± 0,87	80,79 ± 2,44
7	70	1:6	31,65 ± 0,92	75,36 ± 2,25

Шундай қилиб, инулинни чўктириш учун олинган сувли экстрактни 70% курук қолдиқ миқдоригача концентранди, 1:4 ҳажмий нисбатда 95% этил спирти қўшиш ва 8 соат тиндириш тавсия этилади.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида доривор қоқи ўт илдизидан курук экстракт шаклидаги инулин сақловчи субстанцияни олишнинг саноат технологияси ишлаб чиқилди (3-расм).



1 – тарози, 2 – болғали тегирмон, 3 – экстрактор, 4 ва 6 – йиғичлар, 5 – пресс-филтри, 7 – вакуум-буғлатиш ускунаси, 8 – реактор, 9 – ўлчагич, 10 – нутч-филтри, 11 – қуритиш шкафи, 12 – пичоқли тегирмон, 13 – элак.

Расм 3. Доривор қоқи ўт илдизидан инулин сақловчи субстанцияни олишнинг ускуна чизмаси

Кейинги тадқиқотлар олинган субстанцияни стандартлашга қаратилди (5-жадвал).

5-жадвал

Доривор қоқи ўт илдизидан олинган инулин сақловчи субстанциянинг тавсифи

№	Аниқланган кўрсаткичлар	МҲ бўйича талаблар	Олинган натижалар
1	Ташқи кўриниш	Оқ қаймоқсимон рангли аморф қуқун, оч жигарранг қўшимчалар билан	мос
2	Эрувчанлик	Иссиқ сувда осон эрийди ва совуқ сувда кам эрийди	мос
3	Чинлиги	1. 1-2 мл инулиннинг сувли эритмасига тимол эритмаси билан сульфат кислота қўшилади, қизғиш-қизил ранг пайдо бўлиши керак. 2. 1-2 мл инулиннинг сувли эритмасига α -нафтолнинг 20% ли спиртли эритмаси ва концентранган сульфат кислотаси қўшилади, бинафша-пушти ранг пайдо бўлиши керак.	мос
4	Қуритишда масса йўқолиши	5% дан кўп бўлмаган	$3,56 \pm 0,11\%$
5	Оғир металллар	0,001% дан кўп бўлмаган	мос
6	Умумий қул	2% дан кўп бўлмаган	$1,47 \pm 0,04\%$
7	Микробиологик тозалик	1 г қуруқ экстрактада 10^4 КҲҚБ дан кўп бўлмаган аэроб микроорганизмларнинг умумий сонига рухсат берилади, хамиртуруш ва моғор замбуруғлар - 10^2 КҲҚБ дан кўп эмас, сафрога чидамли энтеробактериялар <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> бўлмаган ҳолда - 10^2 КҲҚБ дан кўп эмас. 25 г қуруқ экстрактада <i>Salmonella</i> туркумли бактериялари бўлмаслиги керак	мос
8	Инулин тозалиги, %	80,0% дан кам бўлмаган	$81,60 \pm 2,42$

Тақдим этилган натижаларга кўра, доривор қоқи ўтидан қуруқ экстракт шаклида олинган субстанция таҳлил қилинган кўрсаткичлар бўйича меъёрий ҳужжатлар талабларига жавоб берди.

Субстанциянинг яроқлилиқ муддати 2 йилга тенг деб белгиланди.

Диссертациянинг «Доривор қоқи ўтнинг қуруқ экстракти асосида «Инумак» монофаол биологик фаол қўшимча технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган бешинчи боби капсула шаклидаги БФҚнинг оптимал таркиби ва технологиясини танлаш, стандартлаш, "Эрувчанлик" синовини ўтказиш учун шарт-шароитларни ишлаб чиқиш, шунингдек, сақлаш муддатини белгилаш бўйича тадқиқотларга бағишланган.

Дастлабки тадқиқотлар субстанциянинг структура-механик ва технологик параметрларини аниқлашга қаратилди. Микроскоп ёрдамида заррачаларнинг аниқланган ўлчамлари 6-жадвалда келтирилган.

Инулин сақловчи субстанциянинг заррачалари пластинка шаклидаги кристаллитлар бўлиб, ўртача узунлиги 49,77 мкм дан 95,41 мкм гача ва кенлиги 23,07 мкм дан 43,70 мкм гача эканлиги аниқланди. Бунда заррачаларнинг ўртача узунлигининг ўртача кенлигига нисбати учта таҳлил қилинган серия учун мос равишда 1:1,69; 1:2,18; 1:2,27 тенг бўлди. Яъни

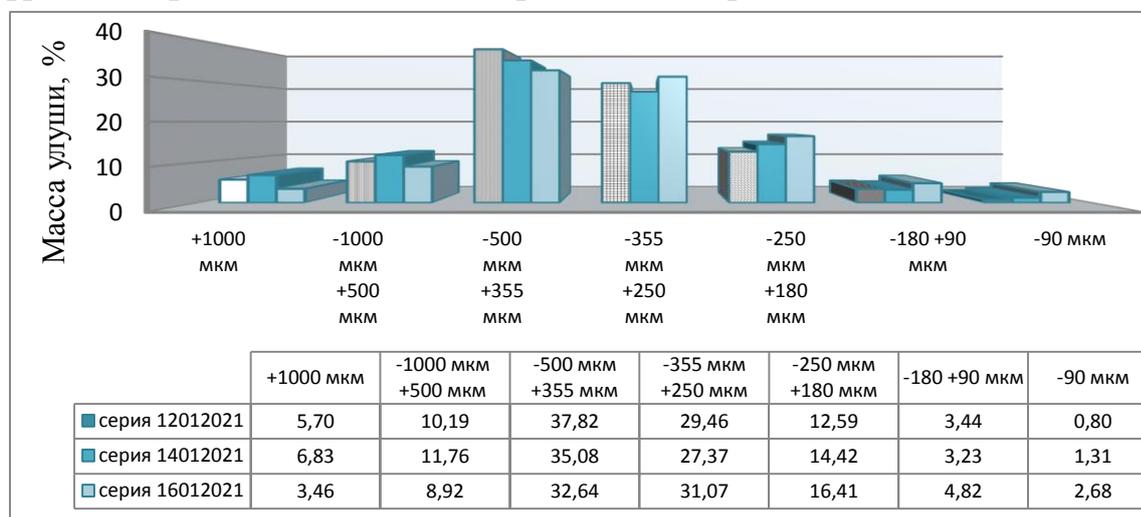
барча ҳолларда бу нисбат 3:1 дан кам эди, бу субстанция заррачаларини анизодиаметрик гуруҳига киритиш имконини берди.

6-жадвал

Микроскопик усул билан аниқланган инулин сақловчи субстанциянинг заррачалар ўлчамлари

Кўрсаткичлар	Сериялар		
	12012021	14012021	16012021
Максимал узунлик, мкм	76,42	129,48	63,74
Минимал узунлик, мкм	23,11	61,34	41,16
Узунликнинг ўртача қиймати, мкм	49,77	95,41	52,45
Максимал кенглик, мкм	38,96	69,23	33,15
Минимал кенглик, мкм	20,1	18,16	12,98
Кенгликнинг ўртача қиймати, мкм	29,53	43,70	23,07
Узунликнинг кенгликка нисбати	1:1,69	1:2,18	1:2,27

Элакдан ўтказишда уч сериядаги субстанция заррачаларини фракцияларга тақсимланиши 4- расмда келтирилган.



Расм 4. Инулин сақловчи субстанцияни элакдан ўтказиш натижалари

Микроскопик ва элак таҳлили натижаларига кўра заррачаларнинг ўртача ўлчамларини ҳисоблаш икки хил усул ёрдамида олинган қийматлар фарқ қилишини кўрсатди. Масалан, таҳлил қилинаётган сериядаги элак таҳлили натижаларига кўра заррача ўлчами микроскопик таҳлил натижасида олинган шунга ўхшаш кўрсаткичлардан 8,76; 6,11 ва 10,01 баравар юқори бўлди. Ушбу номувофиқлик ўсимлик табиатига эга субстанцияларга хос бўлган гигроскопиклик ёки заррачаларнинг адгезияси билан изоҳланади.

Бошқа технологик кўрсаткичларни ўрганиш ҳам амалга оширилди, улар субстанциянинг учта серияси учун ўтказилди (7-жадвал).

Ўтказилган тадқиқотлар натижалари таҳлил қилинаётган субстанциянинг қоникарли сочилувчанлигидан далолат беради, аммо кукун заррачаларининг адгезия ва намлик ютишга мойиллиги кузатилди, бу эса капсуланадиган масса таркибини танлашда ёрдамчи моддаларни қўллаш зарурлигини белгилайди.

**Инулин сақловчи субстанциянинг айрим технологик кўрсаткичларини
аниқлаш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирликлари	Олинган натижалар
Вибросилкитишсиз сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	7,15±0,94
Вибросилкитиш билан сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	12,51±1,08
Зичлашдан олдин сочилувчан ҳажм	см ³	140,32±11,53
Зичлашдан сўнг сочилувчан ҳажм	см ³	112,27±6,76
Кукуннинг зичланиш хоссаси	см ³	5,1±0,37
Зичлашдан олдин сочилувчан зичлик	кг/м ³	714,29±38,1
Зичлашдан сўнг сочилувчан зичлик	кг/м ³	892,86±26,34
Табиий оғиш бурчаги	градус	42,8±4,6
Прессланиш коэффициенти	%	10,0±0,8
Хауснер коэффициенти		1,25±0,16
Карр индекси		19,96±1,03
Остаточная влажность	%	3,23±0,36

Капсула шаклидаги «Инумак» БФҚни таркиби ва технологиясини илмий асослаш учун такрорий кузатувлар билан икки омилли дисперсион таҳлил усулидан фойдаланилди. Омиллар сифатида тўлдирувчи тури (А омил) ва намлантирувчи агент (В омил) нинг таъсири ўрганилди. Жавоб - *in vitro* тажрибаларида фармацевтик фаол субстанциянинг ажралиб чиқиши.

Тўлдирувчи функциясини бажариш учун ёрдамчи моддалардан қуйидагилар танланди: a_1 - лактоза моногидрат (Ph. Eur.); a_2 - микрокристаллик целлюлоза (ЎЗР ДФ I нашри, Ph.Eur.); a_3 - мальтодекстрин (Ph. Eur.); a_4 - микрокристаллик целлюлоза (ЎЗР ДФ I нашри, Ph.Eur.) + аэросил (CAS:9005-84-9); a_5 - мальтодекстрин (Ph. Eur.) + аэросил (CAS: 9005-84-9).

Массани намлаш учун: b_1 ва b_2 - мос равишда 40% ва 70% этил спирти (ЎЗР ДФ I нашри); b_3 - тозаланган сув (ФС 42 Уз 0511-2022); b_4 ва b_5 - мос равишда 5% ва 10% картошка крахмалининг эритмаларидан (ЎЗР ДФ I нашри, Ph.Eur.) фойдаланилди.

5x5 тажриба режаси ва 45 дақиқада модел капсулалардан инулинни ажралиб чиқиши натижалари 8-жадвалда келтирилган.

Инулинни ажралиб чиқиши бўйича натижалар кўрсатиши бўйича, А омил учун учта таъсир ижобий ($a_2=0,40$, $a_3=1,49$ и $a_4=7,27$), қолган иккита таъсир салбий белгига эга ($a_1=-7,75$; $a_5=-1,41$) бўлди. В омил учун ҳам 3 та таъсир ижобий белгига ($b_1=3,24$, $b_2=2,71$ и $b_3=5,89$), иккита таъсир салбий белгига ($b_4=-2,98$; $b_5=-8,85$) эгаллиги аниқланди. Инулиннинг ажралиб чиқишини ошириш кераклиги сабабли, МКЦ (a_2), мальтодекстрин (a_3) ва МКЦ + аэросил (a_4) каби ёрдамчи моддаларини, шунингдек намлантирувчи агентлардан - тозаланган сув (b_3), 40% этил спирти (b_1) ва 70% этил спиртни (b_2) қўллаш мақсадга мувофиқлигини олдиндан аниқлаш мумкин. Ўзаро таъсирларнинг натижасини кўриб чиқишда a_1b_1 , a_1b_3 , a_1b_4 , a_1b_5 , a_2b_1 , a_2b_2 , a_2b_3 ,

$a_3b_2, a_3b_5, a_4b_4, a_4b_5, a_5b_1, a_5b_4$ ижобий натижаларни берди. Ўзаро таъсир натижалари омилларнинг ўзаро таъсири мураккаблигини кўрсатди.

8 - жадвал

**Учта такрорий тажриба билан 5x5 икки омилли режасида
модель капсулалардан инулинни ажралиб чиқиши, %**

А омилли	В омилли					А омил даражалари бўйича йиғиндилари
	b_1	b_2	b_3	b_4	b_5	
a_1	58,38	60,34	63,31	59,38	48,04	873,21
	64,92	56,08	68,16	53,19	52,83	
	63,76	55,57	62,60	57,44	49,21	
	187,06	171,99	194,07	170,01	150,08	
a_2	69,15	75,66	76,29	62,93	49,17	995,56
	72,37	71,19	72,11	57,58	53,86	
	73,64	71,30	74,84	60,41	55,06	
	215,16	218,15	223,24	180,92	158,09	
a_3	68,14	72,38	76,14	65,92	57,27	1011,85
	66,84	67,12	70,34	61,11	61,39	
	73,03	73,59	72,67	64,83	61,08	
	208,01	213,09	219,15	191,86	179,74	
a_4	74,22	73,34	78,15	70,67	66,39	1098,57
	74,15	76,92	76,03	69,16	70,15	
	72,09	75,84	76,94	73,59	70,93	
	220,46	226,10	231,12	213,42	207,47	
a_5	69,36	70,25	68,60	62,39	50,46	968,30
	70,12	63,68	70,34	63,14	56,74	
	67,91	66,87	71,28	63,06	54,10	
	207,39	200,80	210,22	188,59	161,30	
В омил даражалари бўйича йиғиндилари	1038,08	1030,13	1077,80	944,80	856,68	4947,49

Аниқланишича, таъсир этувчи фармацевтик субстанциянинг тўлиқ ажралиб чиқишига тўлдирувчи моддаларни таъсирга кўра қуйидагича жойлаштириш мумкин: $a_4 > a_3 (a_5, a_2) > a_1$. Шундай қилиб, модел капсулаларида ишлатиладиган бешта тўлдирувчи моддадан инулинни ажралиб чиқиши нуқтаи назардан энг мақбули МКЦ ва аэросил аралашмасидир.

Намлантирувчи агент учун афзаллик қатори қуйидагича белгиланди: $b_1 = b_2 = b_3 > b_4 > b_5$. Яъни тозаланган сув, 40% ва 70% этил спирти каби намловчи моддалар афзалроқдир. Иқтисодий нуқтаи назардан тозаланган сувдан фойдаланишга қарор қилинди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида «Инумак» капсулаларининг қуйидаги технологияси ишлаб чиқилди: инулин сақловчи субстанция, микрокристаллик целлюлоза ва аэросил олдиндан элакдан ўтказилади ва керакли микдори тортиб олинади. Сўнг, бир ҳил масса хосил бўлгунча аралаштирилади. Аралаштиришни давом эттирган ҳолда тозаланган сув билан намланади. Хосил бўлган масса поддонларга жойлаштирилади ва

қолдиқ намлик миқдори 10-15% га қадар 40-50°C ҳароратда қуритиш шкафида қуритилади. Кейин масса тешикчалар диаметри 1000 мкм бўлган элакдан ишқаланиб гранулаланади ва оптимал қолдиқ намлик қийматига (2-3%) эришилгунга қадар қуритиш шкафида 50°C дан юқори бўлмаган ҳароратда қуритиш жараёни давом эттирилади. Олинган масса магний стеарати билан упаланади ва тортилади. Хосил бўлган масса 0,4 г дан 0 размерли капсулаларга қадоқланади.

«Инумак» капсулаларини ишлаб чиқариш бўйича ишлаб чиқилган технология маҳаллий ишлаб чиқарувчи «МАКРО FARM ANDIJAN» МЧЖ базасида саноат шароитида синовдан ўтказилди.

Қаттиқ дори шаклидаги инновацион дори препаратлар учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитларини аниқлаш мажбурий талаб ҳисобланади, ҳолбуки бу талаб озуқага БФҚ учун МХда кўрсатилмаган. Бироқ, кўплаб тадқиқотчилар, агар БФҚ қаттиқ шакллардан бирида (таблеткалар, капсулалар, дражелар) ишлаб чиқарилган бўлса, унда «Эрувчанлик» синовини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ деб фикр юритадилар.

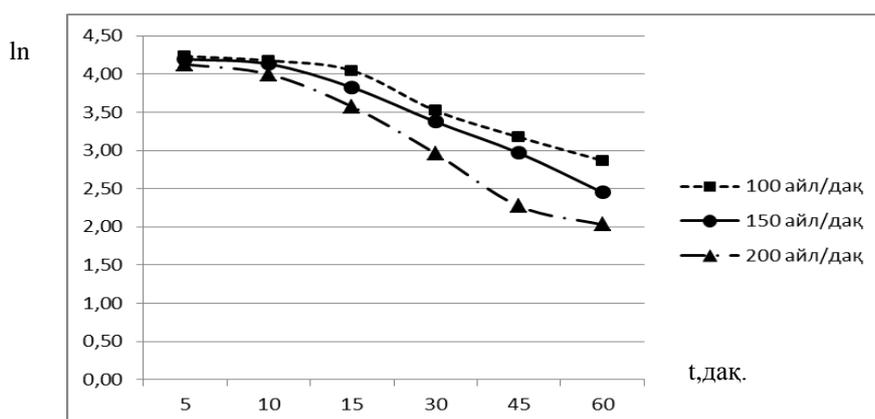
«Инумак» капсулаларини эритиш кажаванинг куйидаги айланиш тезликларида амалга оширилди: 50, 100, 150, 200 айл/дақ. ЎзР ДФ си талаблари асосида таҳлил 37±1°C ҳароратда олиб борилди. Кажаванинг турли айланиш тезликларидаги инулинни (субстанциядаги миқдори 80% кам эмаслигини ҳисобга олган ҳолда) ажралиб чиқиши 9-жадвалда келтирилган.

9-жадвал

«Инумак» капсулаларидан инулинни ажралиб чиқишига кажаванинг айланиш тезлигини таъсири

Дақиқада айланишлар сони, айл./дақ.	Маълум вақт оралиғида эритмадаги инулин миқдори, %					
	5 дақ.	10 дақ.	15 дақ.	30 дақ.	45 дақ.	60 дақ.
50	28,3	32,6	35,7	51,8	68,4	73,5
100	31,1	34,9	42,9	66,2	76,1	82,4
150	33,7	37,8	54,2	70,8	80,6	88,4
200	38	45,6	64,4	80,7	90,3	92,4

Кажаванинг рационал айланиш тезлигини илмий асослаш учун инулиннинг миқдорий таҳлил қийматларининг антилогарифмлари 100, 150 ва 200 айл/дақ учун ҳисоблаб чиқилди (5-расм).



Расм 5. «Инумак» капсулаларида инулиннинг эриши антилогарифм эгри чизиғи

Логарифмик координаталар тизимида келтирилган натижалар кажаванинг 150 айл/дақ айланиш тезлиги биринчи тартиб тенгламасига тўғри келишини кўрсатди.

«Инумак» капсулалари учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш усули ишлаб чиқилди. Бунда қуйидаги синов шароитлари белгиланди: эриш муҳити - тозаланган сув, ўртача ҳажм - 1000 мл, кажаванинг айланиш тезлиги - 150 айл/дақ, ҳарорат - $37 \pm 1^\circ\text{C}$, тажриба вақти - 45 дақиқа.

«Инумак» капсулаларини стандартлашда ЎзР ДФ I нашрида ва РФ ДФ нинг XIV нашрида келтирилган усуллардан фойдаланилди. Миқдорий таҳлил натижаларига кўра, битта капсулада инулин миқдори 76,9% ни ташкил этди, бу 70% кам бўлмаслиги керак деган меъёрни белгилаш имконини берди.

«Инумак» капсулаларининг сифат ва миқдор кўрсаткичлари учун ишлаб чиқилган спецификация ушбу монофаол капсулалари учун меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Диссертациянинг «Доривор қоқи ўтнинг қуруқ экстракти асосида **комбинирланган «Иммунорм» биологик фаол қўшимчаси технологиясини ишлаб чиқиш»** деб номланган олтинчи бобида фаол модда сифатида инулин сақлови субстанция, занжабил қуруқ экстракти ва аскорбин кислотани ўз ичига олган комбинирланган БФҚ технологиясини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган. Шунингдек, стандартлаш, биофармацевтик баҳолаш ва яроқлилиқ муддатини белгилаш масалалари ҳам кўриб чиқилган.

Технологик кўрсаткичларни ўрганиш натижаларига кўра, фаол моддалар аралашмаси юқори Карр индекси ($22,60 \pm 1,18$) ва Хауснер коэффициенти ($1,30 \pm 0,22$), табиий оғиш бурчагининг қониқарсиз қиймати ($53,2 \pm 3,1$ градус), вибросилкитиш билан ва силкитишсиз сочилувчанликнинг ўртача қийматлари ($3,11 \pm 0,66 \cdot 10^{-3}$ кг/с ва $4,93 \pm 0,84 \cdot 10^{-3}$ кг/с, мос равишда)га эга. Таҳлил қилинаётган аралашма зичлашдан олдинги ва кейинги сочилувчан зичлиги ($367,65 \pm 22,6$ кг/м³ ва $476,19 \pm 28,1$ кг/м³) бўйича «енгил» кукунлар тоифасига кириши аниқланди. Шундай қилиб, ушбу фармако-технологик кўрсаткичларга эга бўлган аралашмадан аниқ дозаланган, сифатли капсулалар олишнинг иложи йўқ, бу эса аралашманинг сочилувчанлигини яхшилаш мақсадида ёрдамчи моддалардан ва нам донадорлаш усулидан фойдаланиш зарурлигини олдиндан белгилаб беради.

Тўлдирувчи ва намловчи агент турини илмий асослаш мақсадида 24 та намуна ишлаб чиқилди, уларда фаол моддалар аралашмаси турли хил тўлдирувчилар билан аралаштирилди ва 4 хил намловчи агентлардан бири билан намланди. Гранулаланган масса кўринишида олинган намуналар қуйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланди: технологик жараённинг «осон кечиши» (аралаштириш, намлаш, гранулалаш), вибросилкитиш билан сочилувчанлиги ($7,0 \cdot 10^{-3}$ кг/с дан ортиқ) ва табиий оғиш бурчаги (25-45 градус). Олинган натижаларга кўра, кейинги тадқиқотлар намлантирувчи агент сифатида тозаланган сувдан фойдаланилган намуналар билан олиб борилди (1,5,9,13,17,21-сонли намуналар). Олинган гранулят қуритилгандан

сўнг уларга умумий массасига нисбатан 1% миқдорда магний стеарат қўшилди. Тажриба намуналарини қуйидаги кўрсаткичлар бўйича таҳлил қилишга қарор қилинди: фракцион таркиби, вибросилкитиш билан сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, зичлашдан кейин сочилувчан зичлиги, гранулаларнинг парчаланиши ва намлик миқдори (10-жадвал).

10-жадвал

Намлантирувчи агент сифатида тозаланган сувдан фойдаланган ҳолда тайёрланган капсула масса намуналарининг фармако-технологик параметрлари

Кўрсаткичлар	Ўлчов бирлик лари	Намуналар					
		№1	№5	№9	№13	№17	№21
Фракцион таркиб							
-1000 мкм + 500 мкм		32,11	36,22	14,64	33,63	22,36	41,18
-500 мкм + 355 мкм		25,58	26,43	24,09	28,07	29,49	25,61
-355 мкм + 250 мкм	%	21,38	19,04	26,51	21,28	23,80	18,46
-250 мкм + 180 мкм		15,27	14,27	23,94	12,84	18,69	11,07
-180 мкм + 90 мкм		4,38	3,11	7,42	2,94	4,50	2,51
-90 мкм		1,28	0,93	3,40	1,24	1,16	1,17
Вибросилкитиш билан сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	8,09 ±1,03	10,60 ±0,83	7,28 ±0,69	9,48 ±0,80	8,73 ±0,71	11,43±0,94
Зичланишдан сўнг сочилувчан зичлик	кг/м ³	560,31±25,03	743,54±36,11	511,64±17,35	712,60±29,07	616,28±38,19	803,71±33,18
Табиий оғиш бурчаги	градус	41,0±2,0	30,0±1,0	43,0±3,0	33,0±2,0	38,0±2,0	28,0±2,0
Гранулаларнинг парчаланиши	мин	7,55±0,30	4,40±0,15	8,20±0,45	7,05±0,35	6,35±0,20	6,30±0,20
Намлик миқдори	%	2,08±0,18	1,84±0,16	2,17±0,36	2,32±0,20	2,55±0,29	2,60±0,24

Ўтказилган қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, фаол моддалар сифатида инулин сақловчи субстанция, занжабил қуруқ экстракти ва аскорбин кислотани ўз ичига олган комбинирланган капсулалар учун мақбул таркиб 21-намуна бўлиб, унда тўлдирувчи модда сифатида микрокристаллик целлюлоза ва мальтодекстрин (1:1) аралашмаси, намлантирувчи агент - тозаланган сув ва антифрикцион модда - магний стеаратдан фойдаланилган.

Ишлаб чиқилган «Иммунорм» капсулалари технологияси «Makro farm Andijan» МЧЖ базасида саноат шароитида синовдан ўтказилди.

«Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитларини ишлаб чиқиш учун кажаванинг 50 айл/дақ дан 200 айл/дақ гача айланиш тезлиги 50 айл/дақ га тенг қадам билан синовдан ўтказилди. Эриш муҳитига ажралиб чиққан фаол моддаларни миқдорини аниқлаш учун 5, 10, 15, 30, 45, 60 дақиқадан сўнг намуналар олинди (11-жадвал).

Олинган натижаларга кўра, кажаванинг учта айланиш тезлиги (100, 150 ва 200 айл/дақ) барча учта таҳлил қилинаётган фаол моддаларнинг 75% дан ортиғини эриш муҳитига ажралиб чиқишини таъминлайди. Инулин ва 6-гингерол учун биринчи тартибли тенгламага кажаванинг 150 айл/дақ тезлиги, аскорбин кислотаси учун эса – 150 айл/дақ тезлиги тўғри келди. Бироқ, фақат битта айланиш тезлигини танлаш кераклигини ҳисобга олиб, танловни 150 айл/дақ га тўхтатишга қарор қилинди.

**«Иммунорм» капсулаларидан фаол моддаларнинг ажралиб чиқишига
кажаванинг айланиш тезлигининг таъсири**

Дақиқадаги айланишлар сони, айл/дақ	Маълум вақт оралиғида эриш муҳтида фаол моддалар миқдори, %					
	инулин					
	5 дақ	10 дақ	15 дақ	30 дақ	45 дақ	60 дақ
50	22,6	33,5	39,7	53,2	67,3	76,1
100	23,8	35,2	48,6	68,3	79,5	81,0
150	27,6	42,1	57,9	72,3	81,6	87,2
200	36,4	48,2	67,5	79,6	88,7	90,6
6-гингерол						
50	15,6	28,5	38,9	49,1	59,0	66,8
100	17,9	31,0	38,3	56,9	75,6	79,0
150	21,1	33,7	48,3	65,8	78,3	81,6
200	23,8	40,9	51,7	68,3	83,1	84,8
аскорбин кислотаси						
50	20,3	32,6	35,7	51,8	68,4	73,5
100	21,1	32,9	46,9	64,2	76,1	82,4
150	32,7	39,8	54,2	73,8	88,6	90,4
200	36,0	48,6	68,4	80,7	93,3	94,1

Шундай қилиб, «Иммунорм» комбинирланган таркибли капсулалар учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитлари танланди ва ўтказиш методикаси ишлаб чиқилди: эриш муҳити - тозаланган сув, муҳит ҳажми - 1000 мл, кажаванинг айланиш тезлиги - 150 айл/мин, ҳарорат - $37 \pm 1^\circ\text{C}$, тажриба ўтказиш вақти - 45 дақ.

«Иммунорм» капсулалари сифат кўрсаткичлари бўйича стандартланди. Учта таъсир қилувчи модданинг миқдорини аниқлаш натижалари ва уларнинг метрологик тавсифи 12-жадвалда келтирилган.

**«Иммунорм» капсулаларидаги фаол моддаларнинг миқдорини аниқлаш
натижалари, уларнинг метрологик тавсифи**

Таъсир этувчи модда миқдори, %	Метрологик тавсифи
инулин	
75,5	$X_{\text{ўрт}}=74,4$ $S=1,4061 \quad S_x=0,6299$ $T(95\%, 4)=2,78$ $\Delta X_{\text{ўрт}}=1,7491$ $E=5,25\% \quad \varepsilon_{\text{ўрт}}=2,35\%$
73,5	
74,1	
76,2	
72,8	
6-гингерол	
1,19	$X_{\text{ўрт}}=1,190$ $S=0,0286 \quad S_x=0,0128$ $T(95\%, 4)=2,78$ $\Delta X_{\text{ўрт}}=0,0356$ $E=6,78\% \quad \varepsilon_{\text{ўрт}}=2,98\%$
1,15	
1,20	
1,19	
1,23	

аскорбин кислотаси	
0,051	$X_{\text{ўрт}}=0,0518$
0,050	$S=0,0015 \quad S_x=0,0007$
0,054	$T(95\%, 4)=2,78$
0,052	$\Delta X_{\text{ўрт}}=0,0018$
0,052	$E=7,96\% \quad \varepsilon_{\text{ўрт}}=3,56\%$

13-жадвал маълумотларига кўра, «Иммунорм» капсулаларида инулин 70% дан, 6-гингерол 1% дан, аскорбин кислотаси 0,05% дан кам бўлмаслик талаби белгиланди.

«Иммунорм» капсулалари учун яроқлилиқ муддати 2 йил деб белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Доривор қоқи ўт илдизларининг кимёвий таркиби ҳамда асосий БФМларнинг миқдори аниқланди. Оғир токсик металллар, радионуклидлар ва пестицидлар миқдори бўйича ушбу хомашё МҲ талабларига мослиги исботланди. Қоқи ўт илдизлари учун стандартлаш усуллари ишлаб чиқилди ва сифат кўрсаткичларининг спецификацияси таклиф этилди.

2. Қоқи ўт илдизларидан инулинни самарали ажратиш олиш учун экстрагентнинг мажбурий циркуляцияси билан экстракция қилиш усули таклиф қилинди. Экстракция қилиш учун заррачалар ўлчами 4-8 мм бўлган майдаланган ўсимлик хомашёсидан фойдаланиш тавсия этилди. Бокс–Уилсон бўйича экспериментларни математик режалаштириш усулидан фойдаланиб, оптимал экстракция режимлари аниқланди: 80°C ҳароратда сув билан экстракция қилиш, гидромодул - 1:5, экстрагент циркуляцияси тезлиги - 90 л/соат, экстракция вақти - 5 соат. Экстракция динамикаси ўрганилди, унинг натижаларига кўра қоқи ўт илдизларидан инулинни уч марта экстракция қилиш таклиф қилинди.

3. Экстрактни ёт моддалардан тозалаш учун 95% этанол ёрдамида инулинни чўктириш усули таклиф қилинди. Бунда, экстрактни 70% курук қолдиқгача концентрлаш, этанолни 1:4 ҳажмли нисбатида кўшиш, 8 соат давомида чўктириш, сифат ва унуми бўйича барқарор маҳсулотни олиш имконини бериши белгиланди. Олинган натижалар асосида доривор қоқи ўт илдизидан тозалиги 80% кам бўлмаган инулин сақловчи субстанция олишнинг саноат технологияси таклиф этилди.

4. Инулин сақловчи субстанциянинг структура-механик кўрсаткичларини ўрганиш натижаларига кўра унинг заррачалари анизодиаметрик заррачалар гуруҳига кириши белгиланди. Фармакотехнологик параметрларни аниқлаш таҳлил қилинаётган субстанциянинг қониқарли сочилувчанлигини исботлади, аммо кукун заррачаларининг адгезияга ва намликни ютишга мойилиги, ушбу субстанция асосида дори воситалар ва БФҚларни ишлаб чиқишда ҳисобга олиниши таклиф этилди.

5. Такрорий кузатишлар билан икки омилли 5x5 дисперсия таҳлили усулидан (n=3) фойдаланиб, «Инумак» капсулаларини олиш учун тўлдирувчи сифатида микрокристаллик целлюлоза ва аэросил аралашмасидан, намловчи восита сифатида эса тозаланган сувдан фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги илмий асослаб берилди.

Модел капсулаларнинг структура-механик ва технологик хоссаларини аниқлаш натижаларига асосан комбинирланган таркибли «Иммунорм» БФҚ оптимал таркиби таклиф этилди. Танланган таркиблар асосида монофаол ва комбинирланган БФҚнинг технологиялари ишлаб чиқилди ва маҳаллий ишлаб чиқарувчи «Мақто farm Andijan» МЧЖ да саноат шароитида синовдан ўтказилди.

6. «Инумак» и «Иммунорм» капсулаларини стандартлаш ишлари амалга оширилди, сифат кўрсаткичларининг спецификацияси тузилди. Инулиннинг миқдори 70%, 6-гингерол – 1%, аскорбин кислотаси – 0,05% кам бўлмаслиги белгиланди. «Инумак» и «Иммунорм» капсулалари учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш методикаси ишлаб чиқилди. Қуйидаги синов шароитлари таклиф этилди: эриш муҳити - тозаланган сув, муҳит ҳажми - 1000 мл, кажаванинг айланиш тезлиги - 150 айл/дақ, ҳарорат - $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$, тажриба вақти - 45 дақиқа.

7. Узок муддатли синовлар усулида доривор қоқи ўт хомашёси, инулин сақловчи субстанция, «Инумак» и «Иммунорм» капсулаларининг яроқлилик муддати ва сақлаш учун қадоқ тури аниқланди. Қўлланилган барча қадоқ турларида яроқлилик муддати 24 ой (2 йил) деб белгиланди.

8. ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан доривор қоқи ўт илдизлари учун Вақтинча фармакопея мақоласи (ВФМ 42-Уз-5406-2024) тасдиқланди, тиббиётда фойдаланишга рухсат этилди (DV/M 04602/03/24-сонли гувоҳнома).

«Доривор қоқи ўт илдизининг қуруқ экстракти», «Инумак» ва «Иммунорм» биологик фаол қўшимчаларига Техник шартлар ва Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси томонидан тасдиқланди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ
ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

НУРИДУЛЛАЕВА КАМОЛА НЕГМАТИЛЛОЕВНА

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ
СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БАД НА ОСНОВЕ
ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В
УЗБЕКИСТАНЕ**

15.00.01 – технология лекарств

14.00.41 – народная медицина

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

Ташкент – 2024

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2024.2.DSc/Far43

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.rharmt.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научные консультанты:	Ризаев Камал Самдакбарович доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Кариева Ёкут Саидкаримовна доктор фармацевтических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Назарова Зарифа Алимджановна доктор фармацевтических наук, профессор Атабеков Нурмат Саттиниславич доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Сатимов Гайрат Бахтиёрвич доктор технических наук, старший научный сотрудник
Ведущая организация:	Южно-Казахстанская медицинская академия

Защита диссертации состоится 8 10 2024 г. в 14⁰⁰ часов на заседании разового научного совета при научном совете DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Аьбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@rharmt.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 60) по адресу 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Аьбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан 20 09 2024 года
(реестр протокола рассылки № 0 от 10 09 2024 года).



А.Ф. Дусматов
Председатель разового научного совета по присуждению ученых степеней, д. фарм. н., профессор

Ф.Х. Максудова
Ученый секретарь разового научного совета по присуждению ученых степеней, д. фарм. н., кандидат

Х.Р. Тухтаев
Председатель научного семинара при разовом научном совете по присуждению ученых степеней, д. фарм. н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно данным Секретариата Конвенции о биологическом разнообразии, мировой объем продаж растительных препаратов в 2000 г. оценивался в 60 млрд. долл., в 2010 г. – в 90 млрд. долл., а при ежегодном росте в 7% к 2050 г. достигнет, как ожидается, объема в 5 трлн. долл. В связи с этим, важное значение имеет разработка эффективных, малотоксичных комплексных лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) на основе местного лекарственного растительного сырья, решение вопросов их стандартизации, стабильности, доказательство терапевтической эффективности и безвредности, а также внедрение в медицинскую практику.

Во всем мире ведутся научные исследования по направлению «фармацевтический ремейк», т.е. всестороннему исследованию лекарственных растений, широко применяемых на протяжении веков в народной медицине, изучению их химического состава, установлению норм качества, фармакологической активности, созданию оригинальных, эффективных и безопасных лекарственных средств и БАД на их основе, а также обоснование их использования в официальной медицине. В этой связи особое внимание уделяется исследованиям по изучению инулинсодержащего растительного сырья, определению критериев их подлинности и доброкачественности, анализу технологий, обеспечивающих максимальное высвобождение биологически активных веществ (БАВ) содержащихся в лекарственных растениях, оценке качества получаемого продукта в соответствии с требованиями нормативных документов, а также обеспечению их стабильности.

В результате проводимых в нашей республике реформ в области здравоохранения, в частности фармацевтики достигаются определенные результаты при проведении широкомасштабных исследований по изучению отечественных лекарственных растений, созданию плантаций для их культивирования и выращивания, выделению основных групп БАВ, разработке безопасных ресурсо- и энергосберегающих технологий производства лекарственных средств и БАД с целью решения вопросов импорто-замещения. 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...»¹. В этой связи важное значение имеет расширение ассортимента выгодных в экономическом аспекте лекарственных средств и БАД на основе лекарственных растений, по показателям качества отвечающих требованиям международных нормативных документов, а также налаживание их производства отечественными фармацевтическими предприятиями.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28.01.2022 г. «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 гг»

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, 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, развитию налаживания их семеноводства», ПП-251 от 20 мая 2022 года «О мерах по организации культурного выращивания, переработки и широкого использования лекарственных растений в лечении», Указом Президента Республики Узбекистан УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022 - 2026 годах», 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 диссертации². Научные исследования, направленные на изучение химического состава лекарственных растений, применение современных энергосберегающих технологий для выделения БАВ, очистку полученных извлечений, разработку лекарственных средств и БАД на их основе, установление их безвредности и терапевтической активности осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония), University of Hohenheim, University Children's Hospital Essen (Германия), Rutgers University, Ohio State University, Wisconsin-State University (США), Department of Endocrinology and Internal Medicine (Дания), University of Alberta (Канада), Institute of Pharmaceutical Chemistry, China Medical University (Китай), Duksung Women's University (Южная Корея), University of Tehran (Иран), Universitas Gadjah Mada (Индонезия), «Stefan cel Mare» University of Suceava (Румыния), School of Studies in Pharmaceutical Sciences, Jiwaji University (Индия), Institute of Molecular Biology and Biotechnology (Пакистан), Воронежском государственном университете, Санкт-Петербургским государственным химико-фармацевтическим университетом, Пятигорской государственной фармацевтической академии, Алтайском государственном медицинском университете (Российская Федерация); Национальном фармацевтическом университете (Украина).

В результате научных исследований, проведенных в мировых ведущих центрах по всестороннему изучению растений рода одуванчик, разработке

² 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.

методов выделения основных БАВ, определению соответствия их качественных и количественных показателей требованиям международных нормативных документов, разработке методов получения инулина из природных источников получен ряд научных результатов, в том числе: методом масс-спектрометрии с электронной ионизацией установлены новые терпеноиды в корнях одуванчика (Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Япония); установлено гипополипдемическое действие *Taraxacum mongolicum* (China Medical University, Китай); методом ионной хроматографии обнаружен новый вид фруктанов в растениях сем. Asteraceae (University of Hohenheim, Германия); доказано антиоксидантное действие тараксастерина – основного компонента *Taraxacum officinale* L. (University of Tehran, Иран); подтверждены антидиабетические свойства одуванчика и возможность применения препаратов на его основе для лечения СД II типа (Department of Endocrinology and Internal Medicine, Дания); показана перспективность применения метода распылительной сушки для производства инулина в коммерческих масштабах (Jiwaji University, Индия); методом ICP-MS-спектрометрии установлена идентичность химического состава всех частей одуванчика лекарственного в свежем и замороженном виде («Stefan cel Mare» University of Suceava, Румыния); изучена динамика накопления инулина в различных растениях (Воронежский государственный университет, Российская Федерация); разработана методика выделения инулина и суммы гидроксикоричных кислот из сырья одуванчика (Алтайский государственный медицинский университет, Российская Федерация).

В мире проводятся исследования по ряду приоритетных направлений по применению растительного сырья в качестве источника БАВ при создании лекарственных средств и БАД, в том числе: сравнительное изучение химического состава растений путем применения современных инструментальных методов анализа для идентификации БАВ, разработка способов получения фитопрепаратов, их стандартизация, поиск путей повышения их стабильности, оценке безвредности и терапевтической эффективности фитопрепаратов.

Степень изученности проблемы. Необходимо отметить научное и практическое значение исследований по изучению отечественных растений, изучению факторов, влияющих на высвобождение БАВ при получении растительных экстрактов в различных агрегатных состояниях, решению вопросов их стандартизации, разработке оптимальных технологий лекарственных средств и БАД, проведенных учёными Узбекистана, З.А. Назаровой, Ф.Ф. Урмановой, Х.М. Комиловым, Х.М. Юнусовой, У.М. Азизовым и др.

В мировом масштабе заслуживают внимания исследования, проводимые Т. Kikuchi, А. Tanaka, Y. J. Liu, P. C. Shieh, U. K. Choi, O. H. Lee, S. Rehman, B. Ijaz, M. Yousefi Ghale-Salimi, M. Eidi, S. Pădureț, S. Amariei, S. Huang, S. C. Sigstedt, C. J. Hooten, D. M. Mingarro, A. Plaza, K. Menke, M. Schwermer, M. A. Nassan, M. R. Flores-Ocelotl, Н. А. Дьяковой, Л. М. Танхаевой,

Ю.И.Чистовой, Н.А.Ананьиной, Д.Н.Оленника, А.В.Азнагуловой, Л.Ф.Пономаревой, В.А.Куркина, С.Н.Евстафьева, Н.П.Тигунцевой в области фитохимического изучения растений рода одуванчик, возможностей применения их в официальной медицине, установление фармакологической активности препаратов на их основе, разработки и сравнительного анализа способов получения извлечений, а также создания лекарственных средств и БАД, используя полученные экстракты в качестве активного начала. Комплексные исследования по разработке методов выделения инулина из различных видов сырья, его очистки и стандартизации, применению в продуктах лечебного и диетического питания, установлению его фармакотерапевтической эффективности проводились Z.Zeaiter, M.E.Regonesi, Q. Le Bastard, G.Chapelet, L.Wang, H.Yang, W.Akram, N.Garud, T.Gao, Y.Jiao, M.Shoaib, A.Shehzad, M.Omar, S.Cavini, M.Labra, G.Sello, F.Javaudin, D.Lepelletier, E.Batard, И.П. Чепурным, В.В. Зинченко, Э.Р.Сербаевой, И.Ю. Митрофановой, В.В.Лисовым, Н.Г.Гулюк, Н.Д.Лукиным, Ю.А Селивановой, С.М. Кунижевой, Э.Н. Швецовою, В.Н.Гейко. П.П. Хворост, Н.Ф. Кимиссаренко, Н.Е. Воробьевой.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по изучению сырья (корней) одуванчика лекарственного, произрастающего на территории Республики Узбекистан, выделению инулина, разработке и стандартизации лекарственных средств и БАД на его основе.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института на тему «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

Целью исследования явилось изучение химического состава корней одуванчика лекарственного, произрастающего на территории Республики Узбекистан, создание научно-обоснованной технологии выделения инулина, разработка БАД на основе данной субстанции и внедрение их в медицинскую практику.

Задачи исследования:

по результатам анализа литературы по востребованности представителей данной фармакотерапевтической группы научно обосновать актуальность расширения ассортимента инулинсодержащих лекарственных средств и БАД на основе одуванчика лекарственного;

изучить химический состав и определить количественное содержание основных биологически активных веществ корней одуванчика лекарственного, произрастающего на территории Республики Узбекистан, провести его стандартизацию;

методом математического планирования эксперимента подобрать оптимальные условия проведения экстракции для получения инулинсодержащей субстанции на основании изучения факторов, влияющих на полноту экстракции данного полисахарида из лекарственного растительного сырья;

подобрать оптимальные условия очистки полученной субстанции; установить нормы качества;

изучить структурно-механические и технологические показатели полученной инулинсодержащей субстанции;

провести исследования по подбору состава и разработке технологии моноактивной и комбинированной БАД в форме капсул на основе полученной инулинсодержащей субстанции;

разработать методы стандартизации предлагаемых БАД в форме капсул, разработать условия проведения теста «Растворение»;

изучить стабильность корней одуванчика лекарственного, его инулинсодержащей субстанции и разработанных БАД в форме капсул;

разработать и зарегистрировать нормативные документы на лекарственный препарат в Государственном учреждении «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз, а также утвердить соответствующие документы на БАД.

Объектом исследования выбраны корни одуванчика лекарственного, полученная на его основе инулинсодержащая субстанция, а также моноактивная и комбинированная БАД «Инумак» и «Иммунорм».

Предметом исследования является разработка технологии, стандартизация, изучение стабильности, а также разработка соответствующей нормативной документации с целью внедрения в медицинскую практику инулинсодержащего лекарственного средства и БАД на основе одуванчика лекарственного.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определены основные БАВ корней одуванчика лекарственного, произрастающего на территории Республики Узбекистан, установлено их количественное содержание: данное растение отнесено к группе инулинсодержащих;

разработаны методы стандартизации корней одуванчика лекарственного, установлены числовые показатели, нормирующие качество сырья, а также микробиологическая чистота и содержание контаминантов (тяжелых токсичных металлов, радионуклидов и пестицидов), определяющие его экологическую чистоту и безопасность.

впервые методом математического планирования эксперимента подобраны оптимальные условия процесса экстрагирования инулина из корней одуванчика лекарственного и разработана технология получения субстанции;

для очистки полученной субстанции от сопутствующих веществ предложен метод осаждения инулина этиловым спиртом: установлено оптимальное концентрирование водного экстракта, объемное соотношение концентрат - этиловый спирт, время отстаивания и концентрация этанола;

разработаны методы стандартизации инулинсодержащей субстанции, определены критерии ее подлинности и доброкачественности;

с использованием двухфакторного плана 5x5 с тремя повторными опытами подобран научно обоснованный состав и разработана рациональная технология получения капсулированной БАД «Инумак» на основе инулинсодержащей субстанции;

впервые на основании определения структурно-механических и технологических показателей смеси активных веществ (инулинсодержащая субстанция, сухой экстракт имбиря, аскорбиновая кислота) подобран состав и разработана технология БАД «Иммунорм» в форме капсул;

разработаны методы стандартизации моноактивной и комбинированной БАД в форме капсул на основе инулинсодержащей субстанции корней одуванчика лекарственного.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены условия проведения теста «Растворение» для биофармацевтической оценки капсул «Инумак» и «Иммунорм» в экспериментах *in vitro*;

определены условия хранения и установлены сроки годности сырья (корней) одуванчика лекарственного, инулинсодержащей субстанции, а также моноактивной и комбинированной БАД на ее основе;

доказана безопасность и эффективность БАД «Инумак» и «Иммунорм», проявляющих пребиотическое, антиатеросклеротическое, иммуностимулирующее действие, а также повышающее устойчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям;

разработана и утверждена нормативная документация на корни одуванчика лекарственного, полученную инулинсодержащую субстанцию, а также на биологически активные добавки «Инумак» и «Иммунорм».

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

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в определении химического состава сырья одуванчика лекарственного,

произрастающего в Республике Узбекистан, разработке научно-обоснованной технологии получения и очистки инулинсодержащей субстанции на его основе, создании БАД «Инумак» и «Иммунорм» в форме капсул, а также их стандартизации с использованием современных физико-химических методов анализа.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что совместно с ООО «MALIKA LABORATORIES» разработаны и утверждены нормативные документы на сырье (корни) одуванчика лекарственного, позволяющие внедрить их в медицинскую практику; а также в разработке и утверждении Технических условий и Технологической инструкции на производство инулинсодержащей субстанции, моноактивной и комбинированной БАД в форме капсул. Производство данного лекарственного средства и БАД имеет социально-экономическую значимость в импортозамещении и служат расширению ассортимента отечественных инулинсодержащих препаратов и БАД к пище.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по теоретическим и экспериментальным аспектам создания лекарственных средств и БАД на основе одуванчика лекарственного, произрастающего в Узбекистане:

ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утверждена Временная фармакопейная статья на корни одуванчика лекарственного (ВФС 42-Уз-5406-2024), а также получено разрешение к медицинскому применению (удостоверение № DV/М 04602/03/24). В результате получена возможность увеличить ассортимент отечественных лекарственных средств растительного происхождения;

Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические условия (Ts 25201521-06:2024) и Технологическая инструкция (ТИ 25201521-06:2024) на производство БАД «Сухой экстракт корней одуванчика лекарственного». В результате появилась возможность производства БАД в форме инулинсодержащего сухого экстракта в ООО «МАКРО FARM ANDIJAN»;

Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические условия (Ts 25201521-08:2024) и Технологическая инструкция (ТИ 25201521-08:2024) на производство БАД «Инумак» на основе инулинсодержащей субстанции, полученной из корней одуванчика лекарственного. В результате появилась возможность производства БАД в форме капсул в ООО «МАКРО FARM ANDIJAN»;

Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические условия (Ts 25201521-07:2024) и Технологическая инструкция (ТИ 25201521-07:2024) на производство БАД «Иммунорм» на основе инулинсодержащей субстанции, сухого экстракта имбиря и аскорбиновой кислоты. В результате

появилась возможность производства БАД комбинированного состава в форме капсул на отечественном фармацевтическом предприятии ООО «МАКРО FARM ANDIJAN»;

по результатам токсикологических исследований доказана безвредность и эффективность биологически активных добавок «Инумак» и «Иммунорм» (заключение Управления санитарно-эпидемиологического надзора главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан от 6 июня и 10 июня 2024 г), данные БАД внедрены в производство (разрешение МЗ РУз №002543 и №002544). В результате появилась возможность производства безопасных БАД, активизирующих процессы белкового обмена и улучшающих энергетическое обеспечение протекающих в организме биохимических процессов.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 5 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликованы 19 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 9 статей опубликовано в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 187 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Одуванчик лекарственный - как новый и перспективный источник инулинсодержащих лекарственных средств и БАД»** приведены сведения о перспективах применения растений рода одуванчик (*Taraxacum*) в медицине и фармации, в частности о химическом составе различных частей одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg., сем. Asteraceae), фармакологической активности растительного сырья и лекарственных средств на его основе. Также рассмотрены природные источники инулина, возможности его практического применения и методы получения. Проанализированы имеющиеся в патентной и научной литературе способы

получения инулина из различных видов сырья, рассмотрены факторы, влияющие на полноту извлечения полисахарида из сырья, методы очистки и сушки. С учетом вышеизложенного определена актуальность проблемы, решаемой в настоящей диссертационной работе.

Во второй главе диссертационной работы, названной **«Изучение химического состава корней одуванчика лекарственного»** приведены результаты исследований по изучению основных групп БАВ корней одуванчика, их идентификации и количественного определения (вещества первичного и вторичного обмена, аминокислотный и элементный состав), а также установлению степени безопасности анализируемого сырья (содержание тяжелых токсичных металлов, радионуклидов и остаточных количеств пестицидов).

Согласно полученным результатам, установлено, что в анализируемом сырье содержится водорастворимых полисахаридов-1 - 13,6%, водорастворимых полисахаридов-2 - 9,4%, пектиновых веществ - 2,3% (степень этерификации 69,2%), гемицеллюлоз - 2,3%, органических кислот - 2,69%, сахаров - 2,74%, каротиноидов - 6,3 мг%, дубильных веществ - 2,8% , кумаринов - 0,15%, фенолкарбоновых кислот - 0,27%.

Определение аминокислотного состава корней одуванчика лекарственного показало наличие 20 аминокислот, десять из которых являются незаменимыми. Общее сумма аминокислот составило 31672,64 мкг/г, из которых 10561,04 мкг/г (33,34%) приходится на незаменимые аминокислоты, и, соответственно, 21111,04 мкг/г (66,66%) - на заменимые.

Изучение элементного состава анализируемых корней свидетельствует о наличии 56 минеральных элементов. Установлено, что в концентрациях от 100 до 1000 мг/кг содержалось 4 элемента (St, Na, Fe, P), в пределах от 10 до 100 мг/кг – 4 элемента (K, Mn, Ba, Ti), в пределах от 1 до 10 мг/кг – 11 элементов (Zn, Ca, Cr, B, Rb, V, Mg, Al, Zr, Ni, Mo), и ниже 1 мг/кг -37 элементов (Li, Be, Sc, Co, Cu, As, Se, Y, Nb, Ag, Cd, Sn, Sb, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Te, Cs, W, Re, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Th, U).

Результаты атомно-абсорбционного определения тяжелых металлов показали фактическое содержание свинца и кадмия, равное 0,915 и 0,0965 ppm, соответственно, что не превышает значений, регламентируемых НД.

Определение пестицидов, проведенное методом газовой хроматографии, позволило установить, что содержание гептахлора (0,0319 мг/кг), суммы альдрина и диэдрина (0,0265 мг/кг), ДДТ и его метаболитов (0,1904 мг/кг), а также отсутствие α , β , γ изомеров гептахлорциклогексана не превышает норм, установленных Европейской фармакопеей 6 изд., 2008 и директивами Европейского сообщества 76/895 и 90/642. Также доказано, что корни одуванчика соответствуют требованиям радиационной безопасности.

Третья глава диссертации, названная **«Стандартизация корней одуванчика лекарственного»** посвящена разработке характеристик подлинности (внешних и анатомо-диагностических признаков, реакций обнаружения основных действующих веществ) и показателей качества сырья

(числовых показателей, микробиологической чистоты). Также приведены результаты количественного определения в сырье инулина, экспериментально обоснованы оптимальные сроки заготовки и хранения корней одуванчика.

Микроскопический анализ корней одуванчика показал наличие на поперечном срезе корня многорядной бурой пробки. За ней располагается широкая вторичная кора, занимающая 40% поперечного сечения корня. Она состоит из крупных овальных тонкостенных клеток паренхимы, в которой располагаются 15-16 рядов хорошо развитых групп лубяных волокон. В клетках коровой паренхимы просматриваются бесцветные комочки инулина, легко растворяющиеся при нагревании препарата. Сплошное кольцо вторичной коры прерывается сердцевинными лучами, расширяющимися к периферии. Проходя среди проводящих элементов коры, они разбивают их на отдельные группы. Линия камбия четкая.

Содержание инулина в анализируемых корнях определяли СФ-метрическим методом. Согласно полученным результатам, относительная ошибка определения при доверительной вероятности 95% не превышает $\pm 2,93\%$. Содержание фруктозанов в пересчете на фруктозу и абсолютно сухое сырье в сырье находилось в пределах от 20,11% до 20,55%, что позволило установить норму содержания не менее 18%.

Изучение динамики накопления инулина в корнях одуванчика показало, что его максимальное содержание наблюдается в конце периода вегетации ($20,55 \pm 2,43\%$), а минимальное - в период цветения растения ($10,52 \pm 2,47\%$) и бутонизации ($12,07 \pm 2,23\%$). Согласно полученным результатам, в качестве оптимального срока заготовки сырья рекомендуется конец лета – начало осени (август-сентябрь).

По результатам проведенных исследований разработана спецификация корней одуванчика лекарственного, произрастающего на территории РУз.

Четвертая глава диссертации, названная **«Разработка промышленной технологии производства инулина из корней одуванчика лекарственного»** посвящена разработке оптимальной технологии выделения инулина из сырья одуванчика лекарственного с использованием метода математического планирования эксперимента, подбору метода его очистки от сопутствующих веществ, стандартизации и установлению срока годности.

С целью выбора оптимального способа экстракции инулина из корней одуванчика, сырье экстрагировали четырьмя способами. Полученные водные экстракты отфильтровывали, объединяли и концентрировали (вакуум $-0,8 \dots -0,6$ кгс/см², температура 60°C) до содержания 10% сухой массы, далее концентрат сушили в распылительной сушилке форсунчатого типа (марка Anhydro No. 2) при температуре сушильного агента на входе – 170-180 °C, выходе – 85-90°C, скорость подачи раствора – 5 л/ч, давление подачи раствора 0,2 МПа.

Выход сухого экстракта и инулина из растительного сырья при различных методах экстрагирования представлен в таблице 1.

Влияние способа экстракции на выход инулина из сырья

Способы экстракции	Выход сухого экстракта, % к массе сырья	Выход инулина, % от содержания в сырье	Гидромуль экстракции
1	16,35	40,24	1:18
2	28,28	76,45	1:18
3	45,32	96,29	1:18
4	44,94	95,42	1:34

Результаты исследований показали, что при экстракции сырья по способу 1 (экстракция холодной водой в статистических условиях) выход сухого экстракта и содержание инулина меньше, чем при остальных рассмотренных способах. При экстракции способом 2 (экстракция горячей водой в статистических условиях) наблюдалось неравномерное распределение горячей воды внутри экстрактора. Кроме того, наблюдался частичный подогрев экстрактивных веществ вблизи стен экстрактора. Эти недостатки данного способа привели к снижению выхода сухого экстракта и инулина. Удовлетворительные результаты были получены при экстракции по способу 3 (экстракция с принудительной циркуляцией экстрагента) и способу 4 (вихревая экстракция).

Однако расход экстрагента при вихревой экстракции больше почти в 2 раза, при этом пропорционально увеличивается и выход экстракта, чем при экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента. Повышение выхода экстракта с низким содержанием инулина приводит к увеличению затрат энергии и времени при концентрировании экстракта. Кроме того, при вихревой экстракции наблюдались следующие недостатки: работа мешалок способствовала повышению температуры процесса, что привело к сложностям регулирования температуры процесса; при интенсивном перемешивании степень измельченности сырья выросла, что привело к затруднению отделения экстракта от шрота. Исходя из вышеизложенного, для извлечения инулина из корней одуванчика выбрали экстракцию с принудительной циркуляцией экстрагента.

Результаты исследования по подбору оптимальной степени измельчения сырья приведены на рис.1. Установлено, что оптимальной степенью измельчения частиц является размер 4 – 8 мм.

Для оценки степени влияния гидромуля экстракции, скорости циркуляции экстрагента, температуры процесса и продолжительности процесса экстракции инулина из корней одуванчика способом мацерации с принудительной циркуляцией экстрагента эксперименты оптимизировали, применяя метод математического планирования эксперимента по Боксу–Уилсону. Параметром оптимизации служил выход инулина к массе сырья при первом контакте фаз. На основе априорной информации для изучаемых факторов установили основные уровни и интервалы варьирования, приведенные в табл. 2.

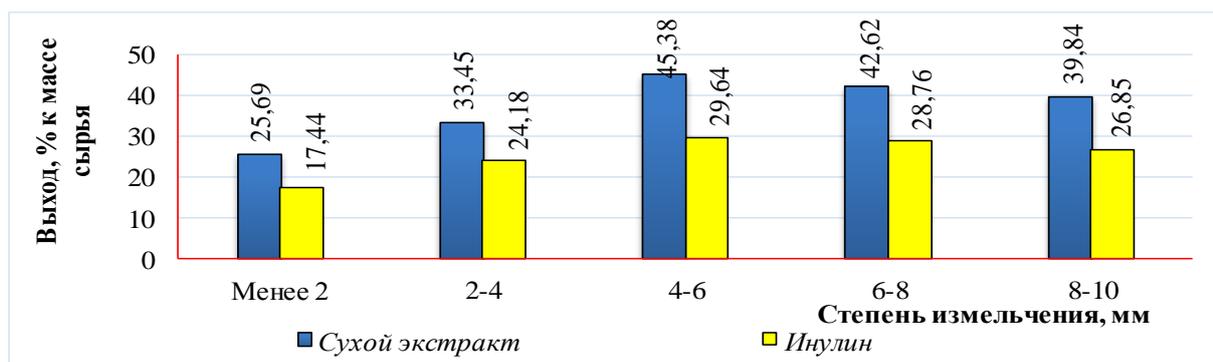


Рис.1. Выход сухого экстракта и инулина из корней одуванчика в зависимости от степени измельчения сырья при экстракции водой при температуре 80°C

Таблица 2

Факторы и интервалы варьирования

Уровень факторов	Фактор			
	X ₁ гидромуль экстракции	X ₂ скорости циркуляции экстрагента	X ₃ температура процесса	X ₄ продолжитель- ности процесса
Верхний	1:5	90	80	5
Средний	1:4	80	70	4
Нижний	1:3	70	60	3
Интервал варьирования	1	10	10	1
Единица измерения	-	л/час	°C	час

По количественному вкладу факторы располагаются в следующем порядке: X₃ > X₄ > X₁ > X₂.

Таким образом, проведенными исследованиями методом математического планирования эксперимента выявлены оптимальные условия экстракции из сырья, а именно экстракция водой при температуре 80°C, гидромуль экстракции – 1:5, скорость циркуляции экстрагента – 90 л/час, времени экстракции – 5 час.

Согласно результатам, приведенным в табл. 3 установлено, что экстракцию инулина водой из корней одуванчика при температуре 80 °C способом экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента необходимо проводить трехкратно. При этом время первой экстракции должно составлять не менее 4х ч, второй и третьей экстракций - по 3 ч.

Таблица 3

Динамика экстракции инулина из сырья в зависимости от времени

Контакт фаз	Выход инулина по времени, % к массе сырья									
	0,5 ч	1 ч	1,5 ч	2 ч	2,5 ч	3 ч	3,5 ч	4 ч	5 ч	6 ч
1	0,8	0,9	4,68	7,22	11,43	15,25	18,12	19,25	19,37	19,37
2	0,4	1,05	2,28	4,34	7,12	7,12				
3	0,2	0,6	1,28	3,05	3,05					
4	0,1	0,2	0,28	0,28						

С целью максимальной очистки полученной субстанции в отдельной серии экспериментов были проведены исследования по разработке метода

очистки инулина, полученного из корней одуванчика лекарственного. Для этого было получено три образца инулина различными способами. При первом способе основывались на прямую сушку водного экстракта. При втором – ориентировались на две повторные экстракции растительного сырья, при этом на первом этапе облагораживали сырьё путем удаления низкомолекулярных полисахаридов, экстрагируя холодной водой, и последовательно извлекали инулин горячей водой. В третьем способе инулин очищали путем осаждения из этилового спирта. При каждом способе анализировали выход инулина и его чистоту (рис. 2).

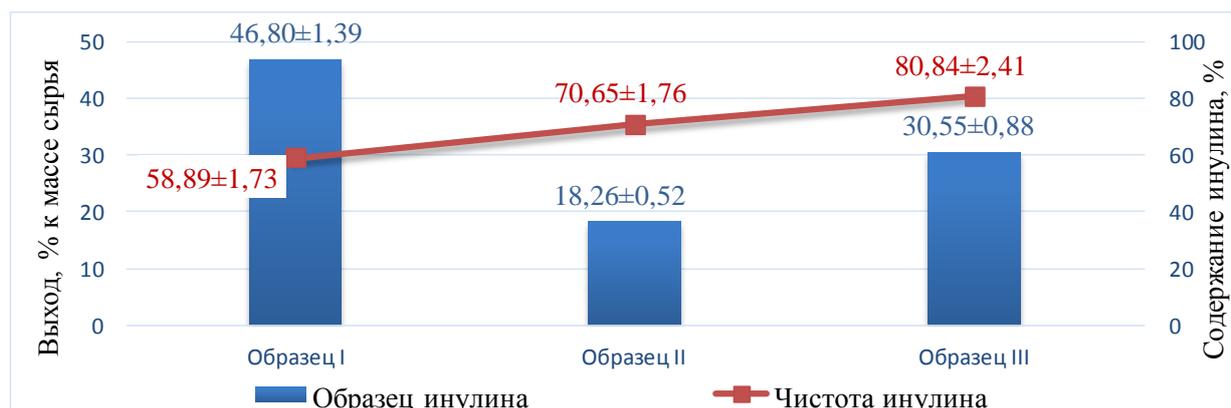


Рис.2. Выход образцов инулина из корней одуванчика лекарственного в зависимости от способа их получения

Данные, приведенные на рис.3, показывают, что выход инулина при первом способе составляет 90,07% от содержания в сырье, при втором – 42,16% и при третьем - 81,47%. Результаты исследований свидетельствуют, что при промывке сырья холодной водой также теряется часть инулина. По содержанию инулина третий образец превосходит другие образцы, т.к. потери инулина при осаждении из этилового спирта составляют около 9 %.

Также были проведены исследования по определению времени осаждения. Установлено, что в течение 8 часов после добавления этанола инулин осаждается максимально. Выдерживание водно-спиртового раствора более 12 часов приводит к осаждению и сопутствующих веществ, которые способствуют снижению качества целевого продукта.

С целью определения оптимального соотношения этилового спирта и воды для осаждения инулина эксперименты проводили следующим образом: 12 кг сырья экстрагировали в условиях аналогичных получения образца I, полученные экстракты объединили, отфильтровали и разделили на 10 порций. Каждую порцию концентрировали до различного показателя содержания сухого остатка. Из каждого концентрата осаждали инулин, заливая 95% этиловый спирт в различном количестве. Водно-спиртовой раствор отстаивали в течение 8 часов. Осадки отфильтровывали и сушили в сушильном шкафу при температуре 60 °С (табл.4).

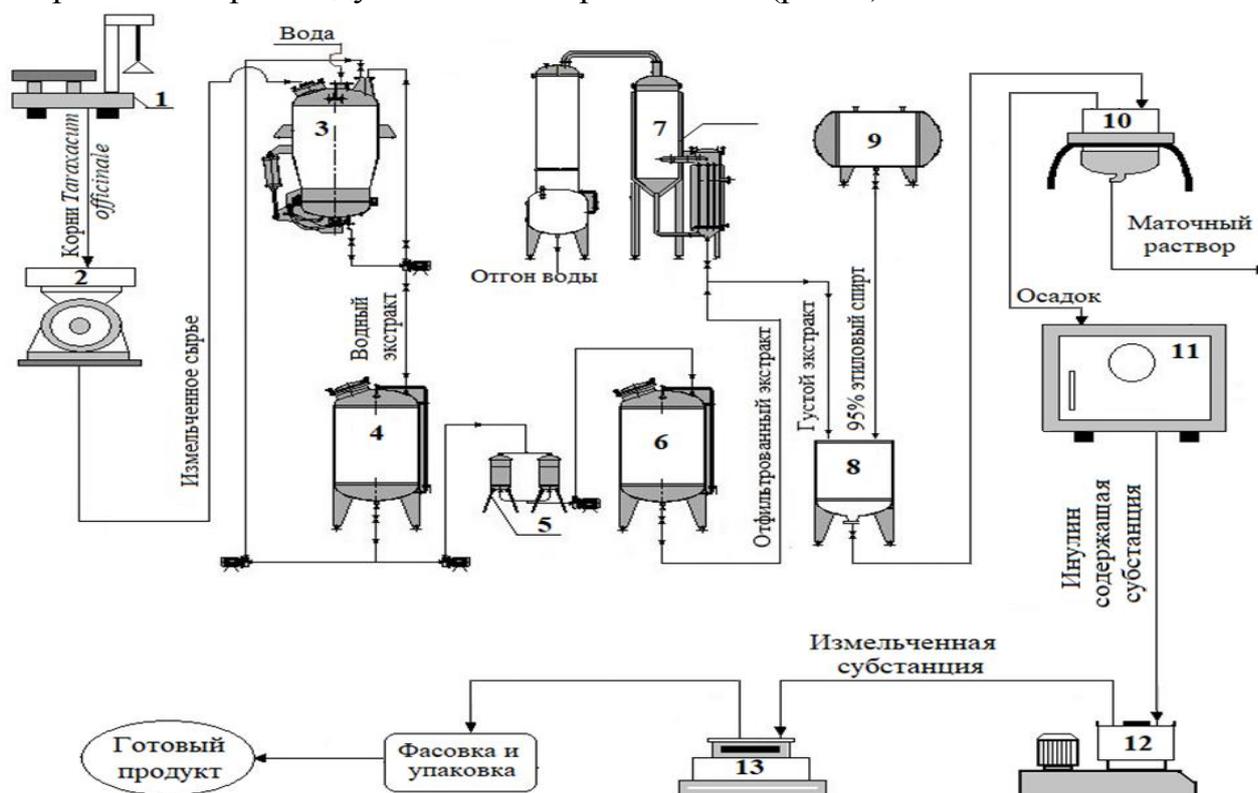
Таблица 4

Влияние сгущения экстракта и количество добавляемого 95% этилового спирта на выход и чистоту инулина

№ опыта	Содержание сухого остатка в концентрированном экстракте, %	Количество добавляемого 95% этилового спирта в объемных соотношениях концентрат : спирт	Выход инулина, % к массе сырья	Чистота инулина, %
1	60	1:4	22,75 ± 0,46	72,94 ± 2,19
2	60	1:5	26,12 ± 0,53	76,55 ± 2,26
3	60	1:6	29,85 ± 0,74	80,07 ± 2,38
4	70	1:3	27,68 ± 0,55	79,56 ± 2,32
5	70	1:4	30,14 ± 0,85	81,38 ± 2,40
6	70	1:5	30,48 ± 0,87	80,79 ± 2,44
7	70	1:6	31,65 ± 0,92	75,36 ± 2,25

Таким образом, для осаждения инулина рекомендуется концентрирование полученного водного экстракта до содержания сухого остатка 70 % и добавление 95% этилового спирта в объемном соотношении 1:4 и отстаивание в течение 8 часов.

На основании проведенных исследований разработана промышленная технология получения инулинсодержащей субстанции в виде сухого экстракта из корней одуванчика лекарственного (рис. 3).



1 – весы, 2 – молотковая мельница, 3 – экстрактор, 4 и 6 – сборники, 5 – пресс-фильтр, 7 – вакуум-выпарной аппарат, 8 – реактор, 9 – мерник, 10 – нутч-фильтр, 11 – сушильный шкаф, 12 – ножная мельница, 13 – сито.

Рис. 3. Аппаратурная схема получения инулинсодержащей субстанции из корней одуванчика лекарственного

Дальнейшие исследования были направлены на стандартизацию полученной субстанции (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика инулинсодержащей субстанции из корней одуванчика лекарственного

№	Определяемый показатель	Нормативы по НД	Полученные результаты
1	Внешний вид	Аморфный порошок белый с кремоватым оттенком со светло-коричневыми вкраплениями	соот-ет
2	Растворимость	Легко растворимый в горячей воде и трудно в холодной	соот-ет
3	Подлинность	1. К 1-2 мл водного раствора инулина добавляют раствор тимола с серной кислотой, должно появиться оранжево-красное окрашивание 2. К 1-2 мл водного раствора инулина добавляют 20% спиртовой раствор α -нафтола и концентрированную серную кислоту должно появиться фиолетово-розовое окрашивание	соот-ет
4	Потеря в массе при высуш-нии	Не более 5%	$3,56 \pm 0,11\%$
5	Тяжелые металлы	Не более 0,001%	соот-ет
6	Зола общая	Не более 2%	$1,47 \pm 0,04\%$
7	Микробиологическая чистота	В 1 г сухого экстракта допускается наличие общего числа аэробных микроорганизмов – не более 10^4 КОЕ, дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^2 КОЕ, энтеробактерий, устойчивых к желчи, не более 10^2 КОЕ, при отсутствии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> . В 25 г сухого экстракта должны отсутствовать бактерии рода <i>Salmonella</i>	соот-ет
8	Чистота инулина, %	Не менее 80,0%	$81,60 \pm 2,42$

Согласно приведенным результатам, субстанция в форме сухого экстракта одуванчика лекарственного по анализируемым показателям соответствует требованиям нормативной документации.

Установлен срок годности субстанции равный 2 годам.

Пятая глава диссертации, названная «**Разработка технологии моноактивной БАД «Инумак» на основе сухого экстракта одуванчика лекарственного**», посвящена исследованиям по подбору оптимального состава и технологии, стандартизации, разработке условий проведения теста «Растворение», а также установлению срока годности БАД в форме капсул.

Начальные исследования были направлены на определение структурно-механических и технологических показателей субстанции. Размеры частиц, определенные микроскопическим методом представлены в табл. 6.

**Размеры частиц инулинсодержащей субстанции, определенные при
микроскопическом анализе**

Показатели	Серии		
	12012021	14012021	16012021
Максимальная длина, мкм	76,42	129,48	63,74
Минимальная длина, мкм	23,11	61,34	41,16
Среднее значение длины, мкм	49,77	95,41	52,45
Максимальная ширина, мкм	38,96	69,23	33,15
Минимальная ширина, мкм	20,1	18,16	12,98
Среднее значение ширины, мкм	29,53	43,70	23,07
Отношение длины к ширине	1:1,69	1:2,18	1:2,27

Частицы инулинсодержащей субстанции представляют собой кристаллиты пластинчатой формы со средними значениями длины от 49,77 мкм до 95,41 мкм и ширины от 23,07 мкм до 43,70 мкм. При этом отношение средней длины частиц к их средней ширине составило 1:1,69; 1:2,18; 1:2,27 для трех анализируемых серий, соответственно. Т.е. во всех случаях это соотношение было меньше, чем 3:1, что позволяет отнести частицы субстанции к группе анизодиаметрических.

Распределение частиц субстанции трех серий по фракциям при ситовом анализе представлено на рис.4.

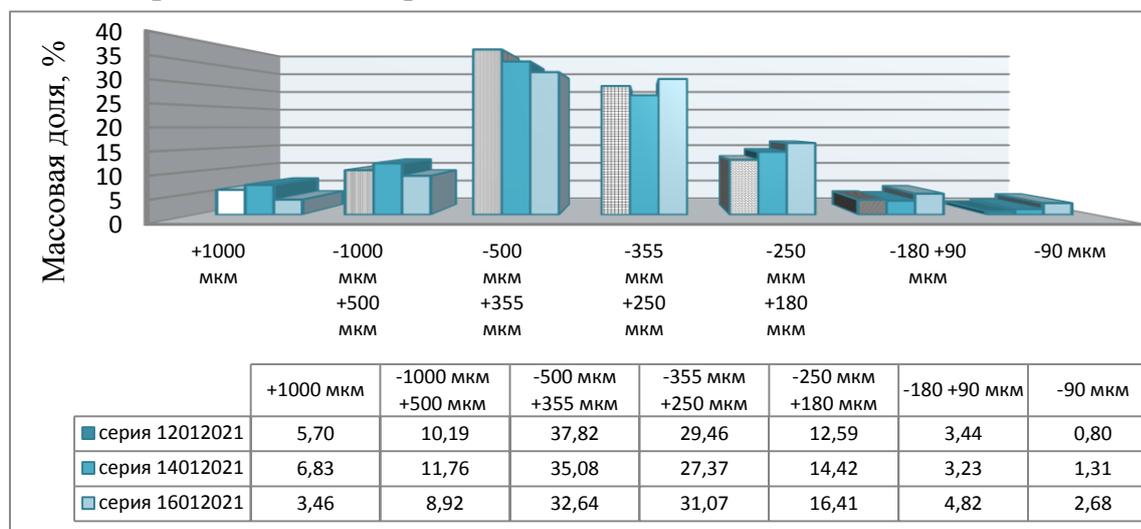


Рис.4. Результаты ситового анализа инулинсодержащей субстанции

Расчет среднемассовых размеров частиц по результатам микроскопического и ситового анализа показал, что значения, полученные при двух методах исследования, сильно разнятся. Так, размер частиц по результатам ситового анализа в анализируемых сериях в 8,76; 6,11 и 10,01 раз превышал аналогичные данные, полученные при микроскопическом анализе. Данное несоответствие объясняется либо гигроскопичностью, характерной для субстанций растительного происхождения, либо склонностью частиц к адгезии.

Также проведено изучение остальных технологических показателей, которые проведены для трех серий субстанции (табл.7).

Таблица 7

**Результаты определения некоторых технологических показателей
инулинсодержащей субстанции**

Изучаемые показатели	Ед. изм.	Полученные результаты
Сыпучесть без вибровстр.	10^{-3} кг/с	7,15±0,94
Сыпучесть с вибровстр.	10^{-3} кг/с	12,51±1,08
Насыпной объем до уплотнения	см ³	140,32±11,53
Насыпной объем после уплотнения	см ³	112,27±6,76
Способность порошка к уплотнению	см ³	5,1±0,37
Насыпная плотность до уплотнения	кг/м ³	714,29±38,1
Насыпная плотность после уплотнения	кг/м ³	892,86±26,34
Угол естественного откоса	градус	42,8±4,6
Коэффициент прессуемости	%	10,0±0,8
Коэффициент Хауснера		1,25±0,16
Индекс Карра		19,96±1,03
Остаточная влажность	%	3,23±0,36

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об удовлетворительной сыпучести анализируемой субстанции, однако наблюдается склонность частиц порошка к адгезии и влагосорбции, что предопределяет необходимость применения вспомогательных веществ при подборе состава капсулируемой массы.

Для научного обоснования состава и технологии получения БАД «Инумак» в форме капсул был использован метод двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. В качестве факторов изучали влияние вида наполнителя (фактор А) и гранулирующего агента (фактор В). Отклик - высвобождение фармацевтической активной субстанций в экспериментах *in vitro*.

Из вспомогательных веществ для выполнения функции наполнителя были выбраны: а₁ - лактозы моногидрат (Ph. Eur.); а₂ - микрокристаллическая целлюлоза (ГФ РУз I изд., Ph. Eur.); а₃ - мальтодекстрин (Ph. Eur.); а₄ - микрокристаллическая целлюлоза (ГФ РУз I изд., Ph. Eur.) + аэросил (CAS:9005-84-9); а₅ - мальтодекстрин (Ph. Eur.) + аэросил (CAS:9005-84-9).

Для увлажнения массы использовали: b₁ и b₂ - 40% и 70% спирт этиловый, соответственно (ГФ РУз I изд.); b₃ - воду очищенную (ФС 42 Уз 0511-2022); b₄ и b₅ - 5% и 10% растворы крахмала картофельного, соответственно (ГФ РУз I изд., Ph. Eur.).

План эксперимента 5x5 и результаты по высвобождению инулина из модельных капсул за 45 минут представлены в табл. 8.

Результаты исследований по высвобождению инулина показали, что для фактора А три эффекта были положительными (а₂=0,40, а₃=1,49 и

$a_4=7,27$), остальные два эффекта имели отрицательный знак ($a_1=-7,75$; $a_5=-1,41$).

Таблица 8

Высвобождение инулина из модельных капсул в двухфакторном плане 5x5 с тремя повторными опытами, %

Фактор А	Фактор В					Суммы по уровням фактора А
	b_1	b_2	b_3	b_4	b_5	
a_1	58,38	60,34	63,31	59,38	48,04	873,21
	64,92	56,08	68,16	53,19	52,83	
	63,76	55,57	62,60	57,44	49,21	
	187,06	171,99	194,07	170,01	150,08	
a_2	69,15	75,66	76,29	62,93	49,17	995,56
	72,37	71,19	72,11	57,58	53,86	
	73,64	71,30	74,84	60,41	55,06	
	215,16	218,15	223,24	180,92	158,09	
a_3	68,14	72,38	76,14	65,92	57,27	1011,85
	66,84	67,12	70,34	61,11	61,39	
	73,03	73,59	72,67	64,83	61,08	
	208,01	213,09	219,15	191,86	179,74	
a_4	74,22	73,34	78,15	70,67	66,39	1098,57
	74,15	76,92	76,03	69,16	70,15	
	72,09	75,84	76,94	73,59	70,93	
	220,46	226,10	231,12	213,42	207,47	
a_5	69,36	70,25	68,60	62,39	50,46	968,30
	70,12	63,68	70,34	63,14	56,74	
	67,91	66,87	71,28	63,06	54,10	
	207,39	200,80	210,22	188,59	161,30	
Суммы по уровням фактора В	1038,08	1030,13	1077,80	944,80	856,68	4947,49

Для фактора В 3 эффекта имеют положительный знак ($b_1=3,24$, $b_2=2,71$ и $b_3=5,89$), а два эффекта имеют отрицательный знак ($b_4=-2,98$; $b_5=-8,85$). Поскольку высвобождение инулина необходимо увеличивать, то предварительно можно установить, что применение таких наполнителей как МКЦ (a_2), мальтодекстрин (a_3) и МКЦ+аэросил (a_4), а также увлажнителей - вода очищенная (b_3), 40% этиловый спирт (b_1) и 70 % этиловый спирт (b_2) будет целесообразным. При рассмотрении эффектов взаимодействий положительные результаты дают a_1b_1 , a_1b_3 , a_1b_4 , a_1b_5 , a_2b_1 , a_2b_2 , a_2b_3 , a_3b_2 , a_3b_5 , a_4b_4 , a_4b_5 , a_5b_1 , a_5b_4 . Эффекты взаимодействия свидетельствуют о сложном влиянии факторов.

Установлено, что по влиянию наполнителей на полноту высвобождения активной фармацевтической субстанции их можно расположить в следующий ряд: $a_4 > a_3$ (a_5, a_2) $> a_1$. Таким образом, из пяти наполнителей, примененных в модельных капсулах, оптимальным в плане высвобождения инулина является смесь МКЦ и аэросила.

Для увлажняемых агентов линейка предпочтительности была выстроена следующим образом: $b_1=b_2=b_3 > b_4 > b_5$. Т.е. преимущество у таких

увлажнителей как вода очищенная, 40% и 70% этиловый спирт. Исходя из экономической целесообразности, было решено использовать воду очищенную.

На основании проведенных исследований была разработана следующая технология получения капсул «Инумак»: инулинсодержащую субстанцию, микрокристаллическую целлюлозу, аэросил предварительно просеивают и отвешивают необходимое количество. Далее перемешивают до получения однородной массы. При постоянном перемешивании увлажняют водой очищенной. Полученную массу раскладывают на поддоны и сушат в сушильном шкафу при температуре 40-50 °С до содержания остаточной влаги 10-15%. Затем массу гранулируют методом протирания через сито с диаметром отверстий 1000 мкм и продолжают высушивание в сушильном шкафу при температуре не более 50 °С до достижения значения оптимальной остаточной влажности (2-3%). Полученную массу опудривают магния стеаратом, взвешивают. Полученную массу фасуют в капсулы размера 0 по 0,4 г.

Разработанная технология получения капсул «Инумак» апробирована в промышленных условиях на базе отечественного производителя - ООО «Макро фарм Андиян».

Для инновационных лекарственных препаратов в твердой лекарственной форме определение условий проведения теста «Растворение» является обязательным требованием, тогда как в НД на БАД к пище данное требование не приводится. Однако, многие исследователи сходятся во мнении о том, что если БАД производится в одной из твердых форм (таблетки, капсулы, драже), то разработка теста «Растворение» является целесообразной.

Растворение капсул «Инумак» проводили при следующих скоростях вращения корзинки: 50, 100, 150, 200 об/мин. Согласно требованиям ГФ РУз исследования проводились при температуре 37±1°С. Результаты высвобождения инулина (исходя из содержания не менее 80% в субстанции) при выбранных скоростях вращения корзинки приведены в табл. 9.

Таблица 9

Влияние скорости вращения на высвобождение инулина из капсул «Инумак»

Кол-во оборотов в минуту, об/мин	Содержание инулина в растворе через определенные отрезки времени, %					
	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
50	28,3	32,6	35,7	51,8	68,4	73,5
100	31,1	34,9	42,9	66,2	76,1	82,4
150	33,7	37,8	54,2	70,8	80,6	88,4
200	38	45,6	64,4	80,7	90,3	92,4

С целью научного обоснования рациональной скорости вращения корзинки были рассчитаны антилогарифмы значений количественного содержания инулина для 100, 150 и 200 об/мин (рис. 5).

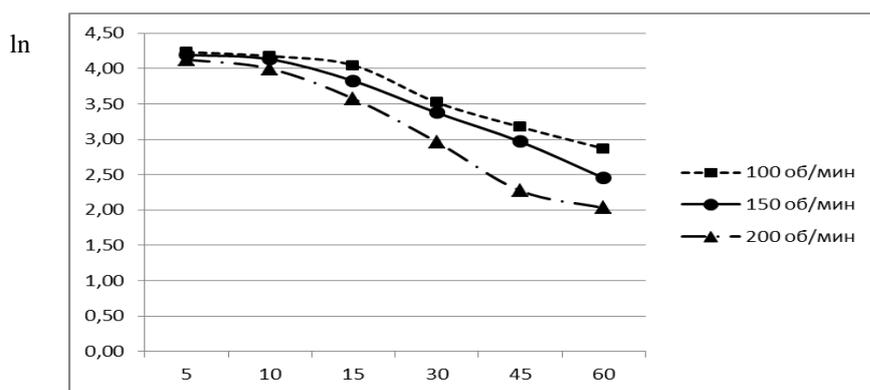


Рис.5. Кривая антилогарифма растворения инулина в капсулах «Инумак»

Результаты, представленные в логарифмической системе координат, свидетельствуют о том, что под уравнение первого порядка попадает скорость вращения корзинки 150 об/мин.

Разработана методика проведения теста «Растворения» для капсул «Инумак». Подобраны следующие условия проведения теста: среда растворения – вода очищенная, объем среды - 1000 мл, скорость вращения корзинки - 150 об/мин, температурный режим - $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$, время проведения эксперимента – 45 мин.

При стандартизации капсул «Инумак» были использованы методы, приведенные в ГФ РУз I изд и ГФ РФ XIV изд. Согласно результатам количественного определения содержание инулина в одной капсуле составило 76,9%, что позволило установить норму не менее 70%.

Разработанная спецификация качественных и количественных показателей капсул «Инумак» послужила основой для разработки нормативной документации на моноактивные капсулы.

В шестой главе диссертации, названной **«Разработка технологии БАД «Иммунорм» комбинированного состава на основе сухого экстракта одуванчика лекарственного»**, приведены результаты исследований по разработке технологии комбинированной БАД, содержащей в качестве активного начала инулинсодержащую субстанцию, сухой экстракт имбиря и аскорбиновую кислоту. Также рассмотрены вопросы стандартизации, биофармацевтической оценки и установления сроков годности.

Согласно результатам изучения технологических показателей смесь активных субстанций обладает высоким показателем индекса Карра ($22,60 \pm 1,18$) и коэффициента Хауснера ($1,30 \pm 0,22$), неудовлетворительным значением угла естественного откоса ($53,2 \pm 3,1$ градус), средними значениями сыпучести, как с вибровстряхиванием, так и без ($3,11 \pm 0,66 \cdot 10^{-3}$ кг/с и $4,93 \pm 0,84 \cdot 10^{-3}$ кг/с, соответственно). По значению насыпной плотности до и после уплотнения ($367,65 \pm 22,6$ кг/м³ и $476,19 \pm 28,1$ кг/м³) анализируемая смесь относится к категории «легких» порошков. Таким образом, из смеси с данными фармако-технологическими показателями получить качественные капсулы с точной дозировкой невозможно, что предопределяет необходимость использования вспомогательных веществ, и метода влажного гранулирования с целью улучшения сыпучести смеси.

Для научно-обоснованного подбора вида наполнителя и гранулирующего агента было разработано 24 образца, в которых смесь активных субстанций сочетали с различными наполнителями и увлажняли одним из 4-х гранулирующих агентов. Полученные образцы в виде гранулированной массы оценивали по следующим критериям: «легкость» протекания технологического процесса (смешивание, увлажнение, гранулирование), сыпучесть с вибровстряхиванием (более $7,0 \cdot 10^{-3}$ кг/с) и угол естественного откоса (25-45 градусов). По полученным результатам дальнейшие исследования проводили с образцами, в которых в качестве гранулирующего агента использовали воду очищенную (образцы №№ 1,5,9,13,17,21). После сушки полученного гранулята к ним добавляли магния стеарат в количестве 1% по отношению к общей массе. Было решено проанализировать опытные образцы по следующим показателям: фракционный состав, сыпучесть с вибровстряхиванием, угол естественного откоса, насыпная плотность после уплотнения, распадаемость гранул и содержание влаги (табл. 10).

Таблица 10

Фармако-технологические показатели образцов капсулируемых масс, приготовленных с применением в качестве гранулирующего агента воды очищенной

Показатель	Ед. изм	Образцы					
		№1	№5	№9	№13	№17	№21
Фракционный состав	%						
-1000 мкм + 500 мкм		32,11	36,22	14,64	33,63	22,36	41,18
-500 мкм + 355 мкм		25,58	26,43	24,09	28,07	29,49	25,61
-355 мкм + 250 мкм		21,38	19,04	26,51	21,28	23,80	18,46
-250 мкм + 180 мкм		15,27	14,27	23,94	12,84	18,69	11,07
-180 мкм + 90 мкм		4,38	3,11	7,42	2,94	4,50	2,51
-90 мкм		1,28	0,93	3,40	1,24	1,16	1,17
Сыпучесть с вибровстряхиванием	10^{-3} кг/с	8,09 ± 1,03	10,60 ± 0,83	7,28 ± 0,69	9,48 ± 0,80	8,73 ± 0,71	11,43 ± 0,94
насыпная плотность после уплотнения	кг/м ³	560,31 ± 25,03	743,54 ± 36,11	511,64 ± 17,35	712,60 ± 29,07	616,28 ± 38,19	803,71 ± 33,18
угол естес. откоса	градус	41,0 ± 2,0	30,0 ± 1,0	43,0 ± 3,0	33,0 ± 2,0	38,0 ± 2,0	28,0 ± 2,0
распадаемость гранул	мин	7,55 ± 0,30	4,40 ± 0,15	8,20 ± 0,45	7,05 ± 0,35	6,35 ± 0,20	6,30 ± 0,20
содержание влаги	%	2,08 ± 0,18	1,84 ± 0,16	2,17 ± 0,36	2,32 ± 0,20	2,55 ± 0,29	2,60 ± 0,24

Проведенный сравнительный анализ показал, что оптимальным составом для комбинированных капсул, содержащих в качестве активного начала инулинсодержащую субстанцию, сухой экстракт имбиря и аскорбиновую кислоту является образец № 21, в котором в качестве наполнителя была использована смесь микрокристаллической целлюлозы и мальтодекстрина (1:1), гранулирующий агент – вода очищенная и антифрикционное вещество – магния стеарат.

Разработанная технология капсул «Иммунорм» апробирована в промышленных условиях на базе ООО «Makro farm Andijan».

Для разработки условий проведения теста «Растворение» были апробированы скорости вращения корзинки от 50 об/мин до 200 об/мин с шагом, равным 50 об/мин. Был использован температурный режим, равный $37\pm 1^{\circ}\text{C}$. Для количественной оценки высвободившихся активных веществ в среду растворения отбирали пробы через 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут (табл. 11).

Таблица 11

Влияние скорости вращения на высвобождение активных веществ из капсул «Иммунорм»

Кол-во оборотов в минуту, об/мин	Содержание активных веществ в среде растворения через определенные отрезки времени, %					
	инулин					
	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
50	22,6	33,5	39,7	53,2	67,3	76,1
100	23,8	35,2	48,6	68,3	79,5	81,0
150	27,6	42,1	57,9	72,3	81,6	87,2
200	36,4	48,2	67,5	79,6	88,7	90,6
6-гингерол						
50	15,6	28,5	38,9	49,1	59,0	66,8
100	17,9	31,0	38,3	56,9	75,6	79,0
150	21,1	33,7	48,3	65,8	78,3	81,6
200	23,8	40,9	51,7	68,3	83,1	84,8
аскорбиновая кислота						
50	20,3	32,6	35,7	51,8	68,4	73,5
100	21,1	32,9	46,9	64,2	76,1	82,4
150	32,7	39,8	54,2	73,8	88,6	90,4
200	36,0	48,6	68,4	80,7	93,3	94,1

Согласно полученным результатам три скорости вращения корзинки (100, 150 и 200 об/мин) обеспечивают выход в растворяющую среду более 75% всех трех анализируемых активных субстанций. А под уравнение первого порядка для инулина и 6-гингерола попадает скорость вращения корзинки 150 об/мин, а для аскорбиновой кислоты – 100 об/мин. Однако, учитывая, что необходимо выбрать только одну скорость вращения, было решено остановить выбор на 150 об/мин. Таким образом, подобраны условия и разработана методика проведения теста «Растворения» для капсул комбинированного состава «Иммунорм»: среда растворения – вода очищенная, объем среды - 1000 мл, скорость вращения корзинки - 150 об/мин, температура - $37\pm 1^{\circ}\text{C}$, время проведения эксперимента – 45 мин.

Была проведена стандартизация капсул «Иммунорм» по показателям качества. Результаты определения содержания трех действующих веществ и их метрологическая характеристика приведены в табл. 12.

Согласно данным табл.12, установлены следующие нормы содержания в капсулах «Иммунорм» инулина не менее 70%, 6-гингерола не менее 1%, аскорбиновой кислоты не менее 0,05%.

**Результаты количественного определения активных веществ в капсулах
«Иммунорм», их метрологическая характеристика**

Содержание действующего вещества, %	Метрологическая характеристика
инулин	
75,5	$X_{cp}=74,4$
73,5	$S=1,4061 \quad S_x=0,6299$
74,1	$T(95\%, 4)=2,78$
76,2	$\Delta X_{cp}=1,7491$
72,8	$E=5,25\% \quad \epsilon_{cp}=2,35\%$
6-гингерол	
1,19	$X_{cp}=1,190$
1,15	$S=0,0286 \quad S_x=0,0128$
1,20	$T(95\%, 4)=2,78$
1,19	$\Delta X_{cp}=0,0356$
1,23	$E=6,78\% \quad \epsilon_{cp}=2,98\%$
аскорбиновая кислота	
0,051	$X_{cp}=0,0518$
0,050	$S=0,0015 \quad S_x=0,0007$
0,054	$T(95\%, 4)=2,78$
0,052	$\Delta X_{cp}=0,0018$
0,052	$E=7,96\% \quad \epsilon_{cp}=3,56\%$

Установлен срок годности капсул «Иммунорм» равный 2 годам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучен химический состав корней одуванчика лекарственного, установлено количественное содержание основных БАВ. Доказано, что по содержанию тяжелых токсичных металлов, радионуклидов и пестицидов данное сырье соответствует требованиям НД. Разработаны методы стандартизации и предложена спецификация показателей качества на корни одуванчика.

2. Для эффективного извлечения инулина из корней одуванчика предложен способ экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента. Для экстракции рекомендовано использовать измельченное растительное сырье с размером частиц 4-8 мм. 3. Методом математического планирования эксперимента по Боксу–Уилсону следующие оптимальные режимы экстракции: экстракция водой при температуре 80°C, гидромодуль – 1:5, скорость циркуляции экстрагента – 90 л/час, время экстракции – 5 час. Изучена динамика экстракции, по результатам которой предложена трехкратная экстракция инулина из корней одуванчика.

3. Для очистки экстракта от сопутствующих веществ предложен метод осаждения инулина 95% этанолом. Установлено, что концентрирование экстракта до содержания 70% сухого остатка, добавление этанола в объёмном соотношении 1:4, отстаивание в течение 8 часов позволяет производить продукцию стабильную по качеству и выходу. На основании полученных результатов предложена промышленная технология

производства инулинсодержащей субстанции из корней одуванчика лекарственного с чистотой не менее 80%.

4. Согласно результатам изучения структурно-механических показателей инулинсодержащей субстанции установлено, что ее частицы относятся к группе анизодиаметрических. Изучение фармако-технологических характеристик свидетельствует об удовлетворительной сыпучести анализируемой субстанции, однако наблюдается склонность частиц порошка к адгезии и влагосорбции, что предложено учитывать при разработке лекарственных средств и БАД на основе данной субстанции.

5. Методом двухфакторного дисперсионного анализа 5x5 с повторными наблюдениями (n=3) научно обосновано, что для получения капсул «Инумак» целесообразно применение в качестве наполнителя смеси МКЦ и аэросила, а в качестве увлажняющего агента – воды очищенной.

По результатам изучения структурно-механических и технологических показателей модельных капсул предложен оптимальный состав БАД «Иммунорм» комбинированного состава. На основании подобранных составов разработаны технологии получения капсул моноактивной и комбинированной БАД, которые апробированы в промышленных условиях на базе отечественного производителя ООО «Макро фарм Андиян».

6. Проведена стандартизация капсул «Инумак» и «Иммунорм», составлена спецификация показателей качества. Установлен предел содержания инулина – не менее 70%, 6-гингерола – не менее 1%, аскорбиновой кислоты – не менее 0,05%. Разработана методика проведения теста «Растворения» для капсул «Инумак» и «Иммунорм». Предложены следующие условия проведения теста: среда растворения – вода очищенная, объем среды - 1000 мл, скорость вращения корзинки - 150 об/мин, температурный режим - $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$, время проведения эксперимента – 45 мин.

7. Методом долгосрочных испытаний определены сроки годности и вид тары для хранения сырья одуванчика лекарственного, инулинсодержащей субстанции, капсул «Инумак» и «Иммунорм». Установлен срок годности равный 24 месяцам (2 годам) во всех видах примененной тары.

8. ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утверждена Временная фармакопейная статья на корни одуванчика лекарственного (ВФС 42 Уз-5406-2024), они разрешены к медицинскому применению (удостоверение № DV/M 04602/03/24).

Технические условия и Технологическая инструкция на биологически активные добавки «Сухой экстракт корней одуванчика лекарственного», «Инумак» и «Иммунорм» утверждены Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE BASIS OF SCIENTIFIC
COUNCIL ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR
OF SCIENCE DSc.04/30.12.2019.Far.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

NURIDULLAEVA KAMOLA NEGMATILLOEVNA

**THEORETICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS OF THE CREATION
OF MEDICINES AND DIETARY SUPPLEMENTS BASED ON
DANDELION OFFICINALIS, GROWING IN UZBEKISTAN**

**15.00.01 – drugs technology
14.00.41 – folk medicine**

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

Tashkent-2024

The theme of the doctor of science (DSc) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under number B2024.2.DSc/Far.43.

The dissertation has been prepared at the Bukhara state medical institute

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

Scientific supervisor: **Rizaev Kamal Saidakbarovich**
doctor of medical sciences, senior researcher
Karieva Ekut Saidkarimovna
doctor of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents: **Nazarova Zarifa Alimdzhanoevna**
doctor of pharmaceutical sciences, professor
Atabekov Nurmat Satiniyazovich
doctor of medical sciences, senior researcher
Setimov Gairat Bakhtiyorovich
doctor of technical sciences, senior researcher

Leading organization: **South Kazakhstan Medical Academy**

Defense will take place on «8» 10 2024 at 14⁰⁰ at the meeting of the one-time scientific council at the basis of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 60). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «20» 09 2024.
(Protocol at the register № 60 dated «20» 09 2024).



A.F. Duzmatov
Chairman of the one-time Scientific Council for awarding academic degrees, D.Ph.Sc., professor

F.Kh. Maksudova
Secretary of the one-time scientific council for awarding academic degrees, D.Ph.Sc., ass. professor

H.R. Tukhtayev
Chairman of the Scientific Seminar at the one-time Scientific Council for Awarding Academic Degrees, D.Ph.Sc., professor

INTRODUCTION (Dissertation abstract of doctor of science (DSC))

The aim of the study was to examine the chemical composition of the roots of medicinal dandelion growing in the territory of the Republic of Uzbekistan, to develop a scientifically-based technology for the extraction of inulin, to create biologically active supplements based on this substance, and to introduce them into medical practice.

The object of the study includes the roots of medicinal dandelion, the inulin-containing substance obtained from it, as well as the monoactive and combined biologically active supplements “Inumak” and “Immunorm”.

The scientific novelty of the study is as follows:

the main biologically active substances in the roots of medicinal dandelion growing in Uzbekistan have been identified, and their quantitative content has been established, classifying this plant as inulin-containing.

methods for standardizing the roots of medicinal dandelion have been developed, numerical indicators that normalize the quality of raw materials have been established, as well as microbiological purity and the content of contaminants (heavy toxic metals, radionuclides, and pesticides) determining its environmental cleanliness and safety.

for the first time, optimal conditions for the extraction of inulin from the roots of medicinal dandelion have been selected using mathematical planning of the experiment, and a technology for obtaining the substance has been developed.

a method for purifying the obtained substance from accompanying substances by precipitating inulin with ethyl alcohol has been proposed; optimal concentration of the aqueous extract, the volume ratio of concentrate to ethyl alcohol, settling time, and ethanol concentration have been established.

methods for standardizing the inulin-containing substance have been developed, and criteria for their authenticity and quality have been defined.

using a two-factor plan 5x5 with three repeat experiments, a scientifically-based composition has been selected, and a rational technology for obtaining encapsulated biologically active supplement “Inumak” based on the inulin-containing substance has been developed.

for the first time, based on the study of structural-mechanical and technological indicators of a mixture of active substances (inulin-containing substance, dry ginger extract, ascorbic acid), the composition and technology of the dietary supplement “Immunorm” in capsule form have been developed.

methods for standardizing monoactive and combined dietary supplements in capsule form based on the inulin-containing substance from the roots of medicinal dandelion have been developed.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the theoretical and experimental aspects of creating medicinal products and dietary supplements based on medicinal dandelion growing in Uzbekistan:

the State Institution “Center for the Safety of Pharmaceutical Products” under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved the Provisional

Pharmacopoeial Article on the roots of medicinal dandelion (TPhS 42-Uz-5406-2024) and also granted permission for medical use (certificate No. DV/M 04602/03/24). As a result, the possibility to increase the range of domestically produced herbal medicinal products was obtained.

the Committee of Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health of the Republic of Uzbekistan approved the Technical Conditions (Ts 25201521-06:2024) and the Technological Instruction (TI 25201521-06:2024) for the production of the dietary supplement “Dry extract of medicinal dandelion roots.” As a result, the possibility of producing a dietary supplement in the form of an inulin-containing dry extract at LLC “MAKRO FARM ANDIJAN” was achieved.

the Committee of Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health of the Republic of Uzbekistan approved the Technical Conditions (Ts 25201521-08:2024) and the Technological Instruction (TI 25201521-08:2024) for the production of the dietary supplement “Inumak” based on the inulin-containing substance obtained from the roots of medicinal dandelion. As a result, the possibility of producing the dietary supplement in capsule form at LLC “MAKRO FARM ANDIJAN” was achieved.

the Committee of Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health of the Republic of Uzbekistan approved the Technical Conditions (Ts 25201521-07:2024) and the Technological Instruction (TI 25201521-07:2024) for the production of the dietary supplement “Immunorm” based on the inulin-containing substance, dry ginger extract, and ascorbic acid. As a result, the possibility of producing a combined dietary supplement in capsule form at the domestic pharmaceutical enterprise LLC “MAKRO FARM ANDIJAN” was achieved.

the results of toxicological studies proved the safety and effectiveness of the biologically active supplements “Inumak” and “Immunorm” (conclusion of the Sanitary and Epidemiological Surveillance Department of the Chief Medical Directorate under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan dated June 6 and June 10, 2024), and these dietary supplements were introduced into production (permit of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 002543 and No. 002544). As a result, the possibility of producing safe dietary supplements that activate protein metabolism processes and improve the energy supply of biochemical processes occurring in the body was achieved.

Structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, a list of references, and appendices. The volume of the dissertation is 187 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I бўлим; I part)

1. Нуридуллаева К.Н. К вопросу качества и безопасности отечественного сырья одуванчика лекарственного //Фармацевтический журнал.- 2016.-№ 3. С.-38-42 (15.00.00., №2).
2. Nuridullaeva K.N., Urmanova F.F., Lubentsova O.V. To the study of bioequivalence of dandelion officinal roots growing in Uzbekistan //Health Education Research. -2017. –№1. –P.1545 (ISSN 0268-1153; Scopus=3,4).
3. Nuridullaeva K. N., Karieva E. S, Khalilov R. M. Development of industrial technology of inulin production from dandelion roots (*Taraxacum officinale* Wigg.) //Pharmaceutical Chemistry Journal.-2023.-Vol. 57.-№. 8.-P.1298-1303 (ISSN 1573-9031; Scopus=1,3).
4. Нуридуллаева К.Н., Ризаев К.С., Кариева Ё.С. Установление срока годности инулинсодержащей субстанции, полученной из отечественного лекарственного сырья //Фармацевтический вестник Узбекистана.-2023.-№3-4.-С.53-59 (15.00.00., №4).
5. Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С., Ризаев К.С., Саъдуллаева Ж.Б. Изучение фармако-технологических показателей инулинсодержащей субстанции //Farmatsiya.-2024.-№1.-С.62-67 (15.00.00; 31.03.2023 й.; 335).
6. Нуридуллаева К.Н., Ризаев К.С., Кариева Ё.С. Разработка теста «Растворение» для капсул «Инумак» // Farmatsiya.-2024.-№1.-С.77-80. (15.00.00; 31.03.2023 й.; 335).
7. Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С., Баратова М.Б. Исследования в области разработки капсул на основе инулинсодержащей субстанции // Инфекция, иммунитет и фармакология.-2024.-№2.-С.87-92. (15.00.00., №6).
8. Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С. Изучение стабильности капсул «Инумак» // Farmatsiya.-2024.-№3.-С.59-65. (15.00.00; 31.03.2023 й.; 335).
9. Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С., Ризаев К.С., Дустанова Ж.Т. Фармако-технологические исследования по разработке оптимального состава капсул «Иммунорм» // Фармацевтический журнал.- 2024.-№ 2. С.17-25 (15.00.00., №2).
- 10.Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С. Разработка технологии капсул “Инумак” методом математического планирования эксперимента //Фармацевтический журнал.- 2024.-№ 2. С.11-16 (15.00.00., №2).
- 11.Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С., Халилов Р.М. Оптимизация процесса экстракции инулина из корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) //Химия растительного сырья.-2024.-№2.-С. 374-384 (ISSN 1029-5151; Scopus=0,7).
- 12.Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С., Ризаев К.С., Арипова Н.Х. К вопросу разработки теста «Растворение» для капсул комбинированного состава

«Иммунорм» // Инфекция, иммунитет и фармакология.-2024.-№3.-С.108-113 (15.00.00., №6).

II часть (II бўлим; II part)

13. Нуридуллаева К.Н., Урманова Ф.Ф. К вопросу стандартизации отечественного сырья одуванчика лекарственного // Интеграция образования, науки и производства в фармации. Материалы научно-практической конференции (с междунар. участием), Ташкент, 2014.-С.38-40.
14. Нуридуллаева К.Н., Выпова Н.Л., Урманова Ф.Ф. К изучению гипогликемических свойств корней одуванчика лекарственного // Современные тенденции развития науки и технологий. Материалы XIV международной научно-практической конференции, Белгород, 2016.-№ 5-1.-С.131-134.
15. Кариева Ё.С., Урманова Ф.Ф., Нуридуллаева К.Н. Одуванчик лекарственный как источник биологически активных веществ для разработки лекарственных средств и БАД // Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» октябрь, 2021, Ташкент. С.501-502.
16. Кариева Ё.С., Ризаев К.С., Нуридуллаева К.Н. Подбор оптимальных условий экстрагирования инулина из корней одуванчика лекарственного, произрастающего в Узбекистане // Сборник материалов XII международной научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной 70-летию профессора Омаровой Розы Амиржановны.-Алматы, 16 ноября 2023 г.-С.104-105.
17. Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С., Каримов О.У. Сравнительное изучение результатов ситового анализа инулинсодержащей субстанции и капсулируемой массы на ее основе // Сборник материалов научно-практической конференции (с международным участием) «Современные достижения и перспективы фармацевтической технологии», Ташкент, 22 февраля 2024 г.-С.96-98.
18. Nuridullaeva K. N., Rizaev K.S., Karieva E. S. Research into the development of a dietary supplement in the form of capsules based on dandelion officinalis // Materials of the IV International Scientific and Practical Internet Conference «Problems and achievements of modern biotechnology», Kharkov, 2024 y 22 march.-P.71-72.
19. Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С., Садикова Р.К. К вопросу разработки инулинсодержащей биологически активной добавки в форме капсул // Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference «Innovative development of sciences, technology, and education», Vancouver, Kanada, 6-8 June 2024.-P.112-115.

Автореферат « _____ » журналі
тахририятида тахрирдан 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 табағи: 3,75. Адади 100 дона. Буюртма № 38/24.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.