

**TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.04|30.12.2019.Far.32.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

QAYUMOV FERUZ SOBIR O'G'LI

**GEPATOPROTEKTOR TA'SIRGA EGA BO'LGAN YIG'MA ASOSIDA
QURUQ EKSTRAKT VA BIOLOGIK FAOL QO'SHIMCHA
YARATISH**

15.00.01 - dori texnologiyasi

**FARMATSEVTIKA FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent – 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Qayumov Feruz Sobir o'g'li

Гепатопротектор та'sirga ega bo'lgan yig'ma asosida quruq ekstrakt va biologik faol qo'shimcha yaratish..... 3

Каюмов Феруз Собир угли

Создание сухого экстракта и биологически активной добавки на основе сбора, обладающего гепатопротекторным действием21

Kayumov Feruz Sobir ugli

Development of dry extract and biological active substance based on composition that has a hepatoprotective effect39

E'lon qilingan ishlar ro'yxati

Список опубликованных работ
List of published works..... 43

**TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.04|30.12.2019.Far.32.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

QAYUMOV FERUZ SOBIR O'G'LI

**GEPATOPROTEKTOR TA'SIRGA EGA BO'LGAN YIG'MA ASOSIDA
QURUQ EKSTRAKT VA BIOLOGIK FAOL QO'SHIMCHA
YARATISH**

15.00.01 - dori texnologiyasi

**FARMATSEVTIKA FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent – 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B.2021.1.PhD/Far75 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya Toshkent farmatsevtika institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida (www.pharmi.uz) va «ZiyoNet» Axborot ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Tuxtayev Xakim Raxmanovich
farmatsevtika fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Yunusova Xolida Mannonovna
farmatsevtika fanlari doktori, professor

Sotimov Gayrat Baxtiyorovich
texnika fanlari doktori, yetakchi ilmiy xodim

Yetakchi tashkilot:

Toshkent kimyo texnologiya instituti

Dissertatsiya himoyasi Toshkent farmatsevtika instituti huzuridagi DSc.04/30.12.2019.Far. 32.01 raqamli Ilmiy kengashning 2024-yil «21» «iyun» soat 10⁰⁰ dagi majlisida bo'lib o'tadi (manzil 100015, Toshkent sh., Mirobod tumani, Oybek ko'chasi, 45-uy. Tel.: (+99871) 256-37-38, faks: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

Dissertatsiya bilan Toshkent farmatsevtika instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (54 raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 100015, Toshkent sh., Mirobod tumani, Oybek ko'chasi, 45-uy. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Dissertatsiya avtoreferati 2024 yil «6» «iyun» kuni tarqatildi.
(2024 yil «6» «iyun» dagi 54 raqamli reestr bayonnomasi).



K.S. Rizayev
Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash raisi, f.d.

Y.S. Kariyeva
Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash ilmiy kotibi, farm.f.d., professor

F.F. Urmanova
Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash qoshidagi ilmiy seminar raisi, farm.f.d., professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ma‘lumotlariga ko‘ra bir yilda dunyoda 2 milliondan ortiq bemorlar jigar xastaliklari sababli vafot etishi ta‘kidlangan. Sanoati rivojlangan mamlakatlarda transport harakatlarining jadallashuvi, katta miqyosda radioizotop, pestisidlarni ishlab chiqarish va qo‘llash, shuningdek neft va maishiy kimyo mahsulotlarining ko‘payishi ekologik holatni keskin yomonlashuviga sabab bo‘lib, jigar bilan bog‘liq kasalliklarning ko‘payishiga olib kelmoqda. Shuning uchun gepatoprotektor ta‘sirga ega dorivor o‘simliklarni yetishtirish, tahlil qilish, ular asosida dori vositalar va biologik faol qo‘shimchalarni ishlab chiqish, tibbiyot amaliyotiga joriy qilish muhim ahamiyat kasb etadi.

Jahon miqyosida turli dorivor o‘simliklardan «yashil texnologiya» yordamida ekstraktarni olish, ularni dori vositasi yoki biologik faol qo‘shimcha tarkibiga kiritib, sinergizm hisobiga terapevtik faolligini oshirish hamda nojo‘ya ta‘sirini kamaytirish bo‘yicha ilmiy izlanishlar olib borilmoqda. Bu borada gepatoprotektor xususiyatga ega o‘simliklardan ekstrakt olishda biologik faol moddalarni to‘liq ajralib chiqishini ta‘minlovchi omillarni o‘rganish, turli nisbatlarda ulardan mexanik aralashmalar tayyorlab, substansiya sifatida qo‘llash hamda tibbiyot amaliyotiga tatbiq etishga alohida e‘tibor berilmoqda.

Respublikamizda farmatsevtika sohasida olib borilayotgan islohotlar natijasida ishlab chiqarish sanoatini jadal rivojlantirish, mahalliy xomashyolardan oqilona foydalanish, import o‘rnini bosuvchi dori vositalar va biologik faol qo‘shimchalar assortimentini kengaytirish bo‘yicha muayyan natijalarga erishilmoqda. 2022-2026-yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasining 22-maqsadida «Farmatsevtika sanoati mahsulotlari ishlab chiqarish hajmini 3 barobarga ko‘paytirish va mahalliy bozorni ta‘minlash darajasini 80 foizga yetkazish»¹ kabi muhim vazifalar belgilangan. Bu borada, mahalliy dorivor o‘simliklar asosida eksportbop, sifatli, yuqori biologik samaradorlikga ega dori vositalar hamda BFQ ishlab chiqish, ularning sifat me‘yorlarini xalqaro talablarga muvofiq belgilash, turg‘unligini ta‘minlash, terapevtik faolligi va bezararligini isbotlash muhim ahamiyat kasb etadi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019-yil 6-maydagi PQ-4310-son «Tibbiyot va farmatsevtika ta‘limi va ilm-fani tizimini yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida»gi, 2019-yil 30-dekabrda PQ-4554-son «O‘zbekiston Respublikasi farmatsevtika tarmog‘ida islohotlarni chuqurlashtirishga doir qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida»gi qarorlari, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020-yil 10-apreldagi PQ-4670-son «Yovvoyi holda o‘sovchi dorivor o‘simliklarni muhofaza qilish, madaniy holda yetishtirish, qayta ishlash va mavjud resurslardan oqilona foydalanish chora-tadbirlari to‘g‘risida», O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 21-yanvardagi PF-55-son «2022-2026 yillarda respublikaning farmatsevtika tarmog‘ini jadal rivojlantirishga oid

¹ O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi «2022-2026 yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida»gi PF-60-son Farmoni

qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida»gi farmoni va mazkur sohaga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga bog'liqligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining VI. «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo'nalishiga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o'rganilganlik darajasi. Dissertatsiya izlanishlari bo'yicha qushqo'nmas (*Silybum marianum L.*) o'simligi urug'i, makkajo'xori popugi (*Zea mays L.*), qalampir yalpiz bargidan (*Mentha piperita L.*) turli quruq ekstraktlar, dori shakllari hamda BFQ olish ustida akademik S.I. Iskandarov, X.X. Xolmatov, Sh.Sh. Sagdullayev, X.M.Komilov, F.F. Urmanova kabi mamlakatimiz olimlari tadqiqotlar olib borishgan.

Qushqo'nmas o'simligi tarkibidagi flavonolignanlar tarkibini aniqlash, ular asosidagi dori shakllarini standartlash va tahlil qilish, hamda yangi dori shakllari yaratish ustida xorijlik olimlardan M.Bijak, H.Vagner, F.Nagi, T.Takemoto, P.Tetenyi, Dj.Pepping, V.A.Kurkin, T.A.Sokolskaya, D.V.Rosixin kabi olimlarning amalga oshirgan tadqiqotlari diqqatga sazovor. Bu o'simlik xomashyosidan jigar xastaligini davolash va profilaktikasi yo'nalishida ko'plab dori vositalari va BFQ ishlab chiqarilishini yo'lga qo'yish, qushqo'nmas o'simligi mevasidan turli shakllardagi dori vositalarning texnologiyasini yaratish, standartlash, farmakoterpaevtik faolligini aniqlash bo'yicha A.B.Volosueva, M.M.Rijov, T.V.Aleksandrova, E.A.Morina kabi olimlarning ilmiy tadqiqotlari e'tiborga loyiq.

Mazkur dissertatsiya ishi qushqo'nmas o'simligi (*Silybum marianum L.*), makkajo'xori popugi (*Zea mays L.*) va qalampir yalpiz barglaridan (*Mentha piperita L.*) quruq ekstrakt olish, asosiy biologik faol moddalar bo'yicha tahlil qilish, ularning aralashmasi asosida BFQ tarkibini tanlash va texnologiyasini yaratish bo'yicha birinchi ilmiy izlanish hisoblanadi.

Dissertatsiya mavzusining dissertatsiya bajarilgan oliy ta'lim muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Toshkent farmatsevtika institutining «Mahalliy dorivor o'simlik va koordinatsion birikmalar asosida original dori vositalarini ishlab chiqish va tibbiyot amaliyotiga tatbiq etish» mavzusidagi ilmiy-tadqiqot ishlari rejasi doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi. Qushqo'nmas (*Silybum marianum L.*) o'simligi urug'i, makkajo'xori popugi (*Zea mays L.*) va qalampir yalpiz barglaridan (*Mentha piperita L.*) quruq ekstraktlar ajratib olish, hamda ular aralashmasi asosida kapsula shaklidagi BFQ tarkibi va texnologiyasini ishlab chiqishdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari quyidagilardan iborat:

qushqo'nmas (*Silybum marianum L.*) urug'lari, makkajo'xori popugi (*Zea mays L.*) va qalampir yalpiz (*Mentha piperita L.*) barglari asosida quruq ekstraktlar aralashmasi uchun muayyan nisbatni tanlash; ekstrakt olish jarayoniga ta'sir etuvchi omillar, harorat, gidromodul ekstrakt olish usullarining ta'sirini o'rganish;

quruq ekstraktlar aralashmasi kukunining texnologik xossalarini o'rganish va aralashma tarkibidagi BFMLar miqdorini aniqlash;

quruq ekstraktlar aralashmasi asosida olingan «Gepasilimarin» substansiyasi uchun ilmiy asoslangan kapsula tarkibini tanlash va kapsula olishning mo'tadil texnologiyasini ishlab chiqish;

kapsula shaklidagi BFQning sifat me'yorlarini va asosiy biofaol moddalarga nisbatan nazorat qilish usullarini va biofarmatsevtik xususiyatlarini o'rganish;

quruq ekstraktlar aralashmasi va u asosida olingan «Gepasilimarin» kapsula shaklidagi biologik faol qo'shimchasining saqlanish sharoiti va yaroqlilik muddatini belgilash.

Tadqiqotning obyekti sifatida dorivor o'simliklardan qushqo'nmas (*Silybum marianum L.*) urug'i, makkajo'xori popugi (*Zea mays L.*), qalampir yalpiz (*Mentha piperita L.*) barglari asosida olingan quruq ekstraktlar hamda «Gepasilimarin» biologik faol qo'shimchasi olingan.

Tadqiqotning predmeti gepatoprotektor ta'sirga ega bo'lgan yig'ma asosida quruq ekstrakt va kapsula shaklidagi BFQ texnologiyasi, sifat va miqdoriy tahlil usullarini ishlab chiqish va tegishli me'yoriy hujjatlarni tayyorlashdan iborat.

Tadqiqotning usullari. Ilmiy tadqiqotda zamonaviy texnologik, fiziko-kimyoviy (spektroskopik, yuqori samarali suyuqlik xromatografiya, mass-spektrometriya), biofarmatsevtik, farmakologik usullar qo'llanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

qushqo'nmas o'simligi (*Silybum marianum L.*) mevalari, makkajo'xori (*Zea mays L.*) popugi va qalampir yalpiz (*Mentha piperita L.*) barglaridan quruq ekstraktlar olish texnologiyalari ishlab chiqilgan;

olingan 3 xil quruq ekstraktlarning tashqi ko'rinishi, chinligi, og'ir metallar miqdori, quritilganda yo'qotilgan og'irlik va mikrobiologik tozaligi kabi sifat ko'rsatkichlari aniqlanib, amaldagi me'yoriy hujjatlarda keltirilgan talablarga muvofiqligi isbotlangan;

quruq ekstraktlar tarkibidagi flavonoidlar yig'indisi miqdori rutinga va lyuteoninga nisbatan spektroskopiya, flavolignanlar yig'indisi miqdori esa silimaringa nisbatan yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi usulida aniqlangan;

ushbu quruq ekstraktlar aralashmasi tarkibida jigar faoliyatini rag'batlantiruvchi aminokislotalar (glyutamin kislotasi, asparagin kislotasi), suvda eruvchi vitaminlar (B kompleks vitaminlari, C vitamini) hamda makro- va mikroelementlar mavjudligi isbotlangan;

ushbu quruq ekstraktlar aralashmasining texnologik xossalarini aniqlash natijasida kapsula shaklidagi «Gepasilimarin» biologik faol qo'shimcha tarkibi tanlangan va texnologiyasi ishlab chiqilgan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

qushqo'nmas mevalari, makkajo'xori popugi va qalampir yalpiz barglaridan olingan quruq ekstraktlar aralashmasi hamda uning asosida ishlab chiqilgan kapsula shaklidagi BFQ turg'unligi aniqlangan hamda yaroqlilik muddatlari asoslangan;

olingan quruq ekstraktlar aralashmasining gepatoprotektor hamda safro haydovchi spetsifik farmakologik faolligi solishtirma preparat «Legalon»dan kam emasligi isbotlangan;

«Gepasilimarin» kapsulalari uchun biologik samaradorligini belgilovchi «Erish» testini o'tkazish sharoitlari asoslangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi. Olingan natijalarning ishonchlilik darajasi zamonaviy texnologik asbob-uskunalaridan foydalanilganligi, tahlillarda fizik, fiziko-kimyoviy usullar ishlatilganligi va natijalarni qayta ishlashda statistik usullar qo'llanilganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati madaniylashtirilgan mahalliy o'simliklar xomashyolaridan (qushqo'nmas mevalari, makkajo'xori popugi va qalampir yalpiz barglaridan) quruq ekstraktlar olishning mo'tadil sharoitlari belgilanganligi hamda ular aralashmasi asosida kapsula shaklidagi «Gepasilimarin» biologik faol qo'shimcha yaratilganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati ishlab chiqilgan «Gepasilimarin» BFQ uchun me'yoriy hujjatlar ishlab chiqilganligi va tasdiqlanganligi bilan izohlanadi. Bu esa ushbu turdagi biologik faol qo'shimchani sanoat miqyosida ishlab chiqarilishi mahalliy ozuqa qo'shimchalarini assortimentini kengaytirishga hamda xorijdan import qilinayotganlarining hajmini kamaytirishga xizmat qiladi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Gepatoprotektor ta'sirga ega bo'lgan yig'ma asosida quruq ekstrakt va biologik faol qo'shimcha yaratish bo'yicha olingan natijalar asosida:

«Gepatoprotektiv va xoleretik ta'sirga ega qattiq dori shaklidagi vosita»ga O'zbekiston Respublikasi Intellektual mulk agentligining foydali modeli patenti olingan (№FAP 02150, 02.03.2022 y). Natijada qushqo'nmas mevalari, makkajo'xori popugi va qalampir yalpiz barglaridan olingan quruq ekstraktlar aralashmasi asosida jigar faoliyatini rag'batlantiruvchi kapsulani olish imkonini bergan;

«Gepasilimarin» biologik faol qo'shimcha uchun Texnik shartlar (Ts 02026972-003:2022) hamda uni ishlab chiqarish bo'yicha Texnologik yo'riqnoma (TI 02026972-003:2022) O'zbekiston Respublikasi sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi qo'mitasi tomonidan tasdiqlangan. Natijada kapsula shaklidagi biologik faol qo'shimchani sanoat miqyosida ishlab chiqarish imkonini bergan;

o'tkazilgan klinik oldi sinovlar natijasida qushqo'nmas mevalari, makkajo'xori popugi va qalampir yalpiz barglaridan olingan quruq ekstraktlar aralashmasining spetsifik farmakologik faolligi hamda o'tkir zaharli emasligi isbotlangan (Sog'liqni saqlash vazirligining 2018-yil 15-oktyabrdagi 8n-3/280-son xati). Natijada ishonchli gepatoprotektor va safro haydovchi faollikga ega bezarar BFQ ishlab chiqarish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 4 ta xalqaro va 2 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokama qilingan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 13 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy Attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) ilmiy darajasini olish uchun asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 7 ta maqola, jumladan, 2 tasi respublika va 5 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya ishi kirish, to'rtta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan tashkil topgan. Dissertatsiya ishining hajmi 108 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obyekt va predmetlari tavsiflangan, respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotlarning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilinishi, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning birinchi bobi **«Gepatoprotektor ta'sirga ega dorivor o'simliklardan biofaol moddalarni ajratib olishning zamonaviy texnologiyalari»** deb nomlanib mavzu bo'yicha mahalliy va xorijiy adabiyotlar sharhi keltirilgan. Unda gepatoprotektor ta'sirga ega dorivor o'simliklar asosida ishlab chiqiladigan preparatlar yaratishning zamonaviy texnologiyalari, jumladan, gepatoprotektor ta'sirga ega dorivor o'simliklardan biofaol moddalarni (BFM) ajratib olishning zamonaviy texnologiyalari; gepatoprotektor ta'sirga ega bo'lgan o'simliklar asosidagi dori vositalari va ularni ishlab chiqarish texnologiyalarini bugungi holati; farmatsevtika sanoatida ekstraksiya jarayoni va unga ta'sir etuvchi omillar va dorivor o'simlik xomashyosidan olingan kapsula shaklidagi dori vositalarining tutgan o'rni va ahamiyati yoritilgan.

«Tadqiqotni olib borishda foydalanilgan usullar, jihozlar» deb nomlangan 2-bobida esa gepatoprotektor ta'sirga ega o'simliklardan quruq ekstraktlar aralashmasini va kapsula shakldagi BFQ olishda foydalanilgan xomashyo va materiallar, ishlatiladigan asbob-uskunalar ta'rifi va tavsifi keltirilgan.

Dissertatsiyaning uchinchi bobi **«Gepatoprotektor ta'sirga ega o'simliklar aralashmasi asosida quruq ekstrakt olish texnologiyasini ishlab chiqish»** deb atalgan bo'limda qushqo'nmas osimligi urug'i, makkajo'xori popugi va qalampir yalpiz barglari yig'masidan quruq ekstrakt olish borasida tadqiqotlar keltirilgan. Turli maydalikdagi, turli usullar bilan ekstraksiya amalga oshirilganda ta'sir etuvchi moddalar miqdori (silimarin) va flavonoidlar miqdori talab darajasida emasligini hisobga olib hamda uch xil o'simlikdan biofaol moddalarni ajratishda turli konsentratsiyali ekstragentlar qo'lanilgani uchun o'simliklar yig'masidan quruq ekstrakt olishdan voz kechildi.

Dorivor o'simliklardan qushqo'nmas (*Silybum marianum L.*) o'simligi urug'i, makkajo'xori (*Zea mays L.*) popugi, qalampir yalpiz (*Mentha piperita L.*) barglari tanlab olinib ularning har biridan quruq ekstraktlar olish usuli ishlab chiqildi.

***Silybum marianum* L. urugʻidan quruq ekstrakt olish texnologiyasi.** Quruq ekstrakt olish uchun qushqoʻnmas oʻsimligi mevasi ikki bosqichda yogʻsizlantirildi. Dastlab sovuq presslash amalga oshirildi, keyin qolgan moy esa ekstraksiya benzin bilan ikki marta ekstraksiya qilib ajratildi. Yogʻsizlantirilgan kunjara quritish javonida 105±5°C haroratda quritildi.

Matseratsiya usulida ekstrakt olish uchun turli konsentratsiyalarda 60, 70, 80 va 96 % etanol eritmalari ishlatildi. Moysizlantirilgan qushqoʻnmas oʻsimlik urugʻlarining turli maydalik darajasidan xomashyoni maydalash 2 mm dan 5 mm gacha moʻtadilligi aniqlandi. Ekstraksiya jarayoni davomiyligi 24 soatdan 72 soatgachani tashkil etdi. Xomashyo va erituvchi nisbatlari 1:5; 1:10; 1:15; 1:20 va 1:25 nisbatlarda oʻrganilib eng maqbul nisbat 1:20 tanlab olindi. Olingan natijalarga koʻra matseratsiya usulida moʻtadil sharoit: xomashyo va ekstragent nisbati 1:20, xomashyoning maydalik darajasi 2-5 mm, erituvchi konsentratsiyasi 80%, ekstraksiyaning davomiyligi 72 soatni, silimarin miqdori 1,37 mg/g (36%ni) tashkil etdi.

Perkolyatsiya usulida olingan quruq ekstrakt ham erituvchi konsentratsiyasi 80%, qushqoʻnmas mevalarining maydalik darajasi 2-5 mm, ekstraksiyaning davomiyligi 18 soat (gidromodul 1:20), quruq ekstrakt dagi silimarin miqdori 1,82 mg/g (47%) ekanligi maʼlum boʻldi.

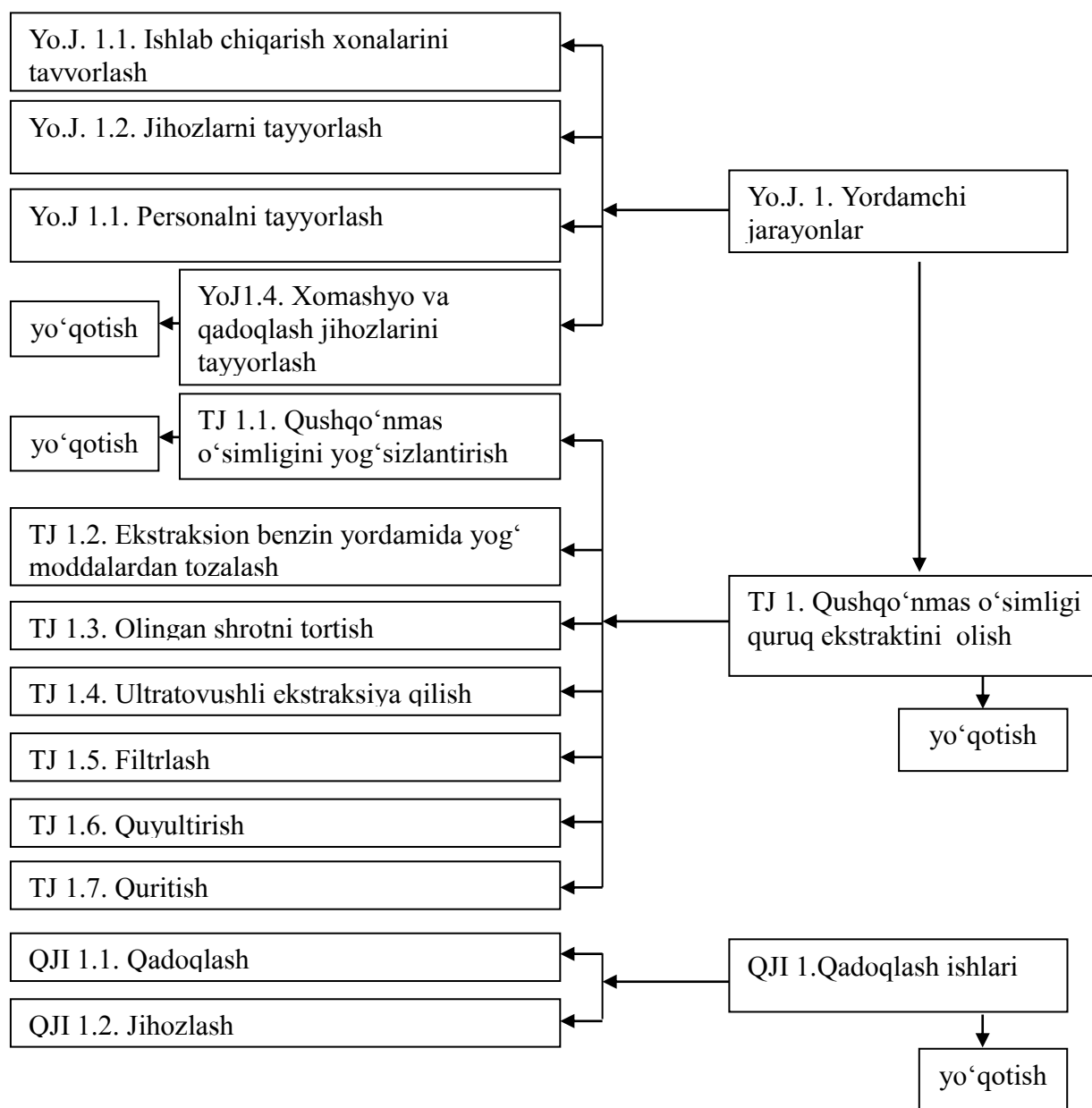
Ultratovushli ekstraksiya usuli yordamida quruq ekstrakt olish texnologiyasi. Yogʻsizlantirilgan qushqoʻnmas urugʻidan 2 g tortib olinib, ekstragentdan (tozalangan suv, 70% li etanol, 80 % li etanol, 96% li etanol) 10 ml (gidromodul 1:5) olinib ultratovushli ekstraktorda (60 Hz, harorat 40°C 15 daqiqa, 30 daqiqa va 1 soatga) joylashtirildi. Olingan ekstraktlar 15 daqiqa davomida daqiqasiga 7000 aylanishlar boʻlgan sentrifugadan oʻtkazildi va supernatant ajratildi. Soʻngra 4 qavatli dokada filtrlendi (1-jadval).

1-jadval

Ultratovushli ekstraksiyada tajriba davomiyligini ekstraktiv moddalar unumi va silimarin miqdoriga taʼsiri (60 Hz, harorat 40°C)

№	Yogʻsizlantirilgan urugʻ miqdori, g	Ekstragent turi	Ekstragent massasi, ml	Ultratovushli ekstraksiya vaqti, min	Ekstraktiv moddalar chiqish unumi, % da	Silimarin miqdori, mg da
1.	2	tozalangan suv	10	15	7.23	1,21
2.		tozalangan suv		30	8.32	1,32
3.		tozalangan suv		60	11.29	1,58
4.		70% li etanol		15	9.65	1,36
5.		70% li etanol		30	11.12	1,72
6.		70% li etanol		60	12.45	2,95
7.		80% li etanol		15	10.27	1,54
8.		80% li etanol		30	13.59	2,60
9.		80% li etanol		60	17.73	3,28
10.		96% li etanol		15	12.22	1,62
11.		96% li etanol		30	14.47	2,80
12.		96% li etanol		60	18.11	3,75

Ekstraksiyalashda ishlatilgan xomashyo massasi, ekstragent turi va og'irligi, ekstraksiyalash usuli va vaqti 1-jadvalda keltirilgan. Tozalangan suv yordamida ekstraksiya qilinganda ekstraksiya qilish vaqti 15 daqiqadan 30 daqiqaga ortib borishi bilan olingan ekstraktdagi silimarin miqdorining chiqishi 1,58 mg/g ga ortgan. Agar ekstragent sifatida 70% li etanol ishlatilsa xuddi shunday sharoitda silimarin miqdori 1,54dan 2,95 mg/g gacha ortgan. Ekstraksiya jarayoni 80% li spirtida 15 daqiqadan 60 daqiqagacha o'zgarganida ekstraktdagi silimarin miqdori 3,28 mg/g (86%) ga yetishi kuzatilgan. Ekstraktiv moddalarning chiqish unumi 17,73% ga yetgan. Hosil bo'lgan quruq ekstrakt organoleptik va tashqi ko'rinishi bo'yicha baholandi. Quruq ekstrakt rangi och jigarrangli, achchiq ta'mli, o'ziga xos hidli, gigroskopik kukun. Olib borilgan usulda ekstrakt olishning texnologik sxemasi taklif etildi (1-rasmga qarang).



1-rasm. Qushqo'nmas o'simligi urug'laridan quruq ekstrakt olishning texnologik sxemasi

Silybum marianum L. o'simligidan olingan quruq ekstraktning fizik-kimyoviy va texnologik xossalari 2-jadvalda keltirilgan. Qushqo'nmas o'simligi quruq ekstrakti sochiluvchanligi ($3.22 \cdot 10^{-3}$ kg/s), tabiiy og'ish burchagi (52,47 gradus), sochiluvchan zichligi (359,12 kg/m³), zichlanish koeffitsienti (4.06) va qoldiq namligi (4.3 %) aniqlandi.

Olingan natijalarga ko'ra qushqo'nmas o'simligi asosida olingan quruq ekstrakt eritmasining pH soni o'rtacha 4.96 ga, quruq qoldiq ko'rsatkichi o'rtacha olganda 4.26 % teng ekanligi va quruq qoldiq tarkibida og'ir metallarning miqdori 0,0024 % ni ko'rsatdi. Quruq ekstraktning mikrobiologik tozaligi baholandi.

Makkajo'xori popugidan quruq ekstrakt ajratib olish jarayoni. Bu xomashyoni ekstraksiya qilish uchun erituvchi sifatida tozalangan suv, 40%-70% li etil spirti ishlatildi. Olingan natijalarga ko'ra 40% li etanol tanlandi (xomashyoning maydalik darajasi 2-5 mm). Ajratuvchi va xomashyo nisbati 1:5; 1:10; 1:15; 1:20 va 1:25 nisbatlarda o'rganilib eng optimal nisbat sifatida 1:20 tanlandi. Jarayonda ekstraktiv moddalarning unumi 34,12 % ni flavonoidlar yig'indisi esa 3,49% ni tashkil etdi. Ekstraksiya jarayoni harorat 30-40°C oralig'ida amalga oshirilish maqbul deb topildi. Ekstraksiya jarayonining davomiyligi 16 soatni tashkil etdi.

2-jadval

Qushqo'nmas o'simligi quruq ekstraktning fizik, kimyoviy va texnologik xossalari aniqlash natijalari

№	O'rganilgan ko'rsatkichlar	O'lchov birliklari	Olingan natijalar
1.	Tashqi ko'rinishi	Vizual	och jigarrangli, o'ziga xos hidli, achchiq ta'mli gigroskopik kukun
2.	Zarrachalar o'lchami	mm	0,18 – 0,42
3.	Saralanish tarkib: +2000 -2000+1000 -1000 +500 -500 +250 -250 +125 -125	mkm, %	3,15 17,45 35,92 22,92 4,3 1,42
4.	Sochiluvchanlik	kg/s 10 ⁻³	3.22
5.	Tabiiy og'ish burchagi	grad.	52.47
6.	Sochiluvchan zichlik	kg/m ³	359.12
7.	Zichlanish koeffitsiyenti	K	4.06
8.	Qoldiq namlik	%	4.3

Makkajo'xori popugidan quruq ekstrakt ajratib olish uchun 1 kg 2-5 mm o'lchamdagi xomashyo havoda quritilib, tarozi yordamida aniq tortilgan tortma «KD-2KY» markadagi ekstraktorga joylandi. Uning ustidan oynasimon yuza hosil

bo'lgunga qadar 70 % li etil spirti quyildi, hamda idish mahkam germetik qilib berkitildi, so'ngra 16 soatga saqlab qo'yildi. Ekstraksiyalash jarayoni o'z navbatida xona haroratida amalga oshirildi. Vaqt o'tgandan keyin dastlabki ajratma idishga quyib olindi. Ekstraktorga yana oynasimon yuza hosil bo'lgunga qadar erituvchidan quyildi. 16 soat vaqt o'tkandan so'ng ajratma ajratib olindi. Ushbu jarayonlar uchinchi marotaba ham takrorlandi (ekstragentning umumiy sarfi 20 l gacha). Hamda olingan har uch ajratmalar idishga yig'ib olingan holda mato filtdan o'tkazildi. Filtrat esa rotorli vakuum bug'latkich apparatida bug'latildi. Hosil bo'lgan quyuq ajratmani quritish shkafida amalga oshirildi. Olingan quruq ekstrakt o'ziga xos hidga va ta'mga ega och sariq rangdan jigarrangacha bo'lgan kukunligi aniqlandi. Makkajo'xori popugidan olingan quruq ekstraktning fizik-kimyoviy va texnologik xossalarini 3-jadvalda keltirilgan. Olingan natijalar shuni namoyon qiladiki, o'simlik popugidan olingan quruq ekstraktning quruq qoldiq miqdori o'rtacha olganda 4.13 % ni tashkil etdi, ekstrakt eritmasining pH ko'rsatkich soni o'rtacha olganda 3.7 ga teng ekanligini ko'rsatdi. Olingan natijalarga ko'ra makkajo'xori popuklari quruq ekstrakti tarkibida spektroskopik usulda flavonoidlarning 0,36 mg/g borligi (80%) aniqlangan.

3-jadval

Makkajo'xori popugi quruq ekstraktining texnologik xossalarini aniqlash

№	O'rganilgan ko'rsatkichlar	O'lchov birliklari	Olingan natijalar
1.	Tashqi ko'rinishi	vizual	jigarrang, o'ziga xos hid va ta'mga ega bo'lgan gigroskopik kukun
2.	Zarrachalar o'lchami	mm	0,17 – 0,40
3.	Saralanish tarkib: +2000 -2000+1000 -1000 +500 -500 +250 -250 +125 -125	mkm, %	2.85 18.89 34.42 23.15 5.3 1.58
4.	Sochiluvchanlik	kg/s 10 ⁻³	4.23
5.	Tabiiy og'ish burchagi	grad.	57.15
6.	Sochiluvchan zichlik	kg/m ³	322.32
7.	Zichlanish koeffitsiyenti	K	4.14
8.	Qoldiq namlik	%	4.4

Qalampir yalpizdan quruq ekstrakt ajratib olish texnologiyasi. Ekstraksiya jarayonini amalga oshirish uchun xomashyoning maydalik darajasi 2-5 mm qilib olindi. Ajratuvchi sifatida tozalangan suv va 40% dan 70% gacha bo'lgan

konsentratsiyali etil spirtini ishlatish orqali BFMIlarni ajratib olishda 40% li etil spirit olish ma'qulligi aniqlandi.

Qalampir yalpizdan quruq ekstrakt ajratib olish quyidagicha amalga oshirildi: havoda quritilgan 1 kg (2-5 mm o'lchamda) xomashyo tarozi yordamida aniq tortilgan, hamda «KD-2KY» markadagi ekstraktorga qo'yildi. Uning ustidan oynasimon yuza hosil bo'lgunga qadar 40 % li etil spirti solinib idish mahkam germetik qilib berkitildi so'ngra 8 soat saqlandi. Ekstraktsiyalash jarayoni xona haroratida amalga oshirildi. Belgilangan vaqt o'tgandan keyin dastlabki ajratma idishga quyib olindi. Ekstraktorga yana oynasimon yuza hosil bo'lgunga qadar erituvchidan quyildi. 8 soat vaqt o'tkandan so'ng ajratma yana quyib olindi. Ushbu jarayonlar uch marotaba takrorlandi (ekstragentning umumiy miqdori 20 lgacha). Hamda olingan har uchala ajratmalar idishga yig'ib olingan holda mato filtdan o'tkazildi. Filtrat esa rotorli vakuum bug'latkich apparatida bug'latildi. Hosil bo'lgan ekstrakt quritish javonida quritildi. Jarayonning texnologik sxemasi tuzildi. Amalga oshirilgan sharoitda ekstraktiv moddalarning chiqish unumi 22,29% ni tashkil etib, spektroskopik usulda aniqlangan flavonoidlar yig'indisi 2,95 % ni tashkil etdi.

Qalampir yalpiz barglari quruq ekstrakti kukunining sochiluvchanligi ($3.49 \cdot 10^{-3}$ kg/s), tabiiy og'ish burchagi (55,29 gradus), sochiluvchan zichligi (375.24 kg/m^3), zichlanish koeffitsienti (3.98) va qoldiq namligi (5.20 %) aniqlandi (4-jadvalga qarang). Qalampir yalpiz bargi asosida olingan quruq ekstraktning quruq qoldiq miqdori o'rtacha olganda 3.99 % ni tashkil etdi, ekstrakt eritmasining pH ko'rsatkich soni 5.6 ga teng bo'ldi.

4-jadval

Qalampir yalpiz bargining quruq ekstrakti texnologik xossalari natijalari

№	O'rganilgan ko'rsatkichlar	O'lchov birliklari	Olingan natijalar
1.	Tashqi ko'rinishi	vizual	Sarg'ish rangli, o'ziga xos hidli, achchiq ta'mli gigroskopik kukun
2.	Zarrachalar o'lchami	mm	0,14 – 0,38
3.	Saralanish tarkib: +2000 -2000+1000 -1000 +500 -500 +250 -250 +125 -125	mkm, %	3.22 16.45 34.96 23.12 5.27 1.72
4.	Sochiluvchanlik	g/s 10^{-3}	3.49
5.	Tabiiy og'ish burchagi	grad.	55.29
6.	Sochiluvchan zichlik	kg/m ³	375.24
7.	Zichlanish koeffitsiyenti	K	3.98
8.	Qoldiq namlik	%	5.20

Qushqoʻnmas (*Silybum marianum L.*). oʻsimligi urugʻi, makkajoʻxori (*Zea mays L.*) popugi, qalampir yalpiz (*Mentha piperita L.*) barglari asosida olingan quruq ekstraktarning har birini nam tortish xususiyatlari oʻrganib chiqildi. S.A.Nosovitskiy taklif qilgan usul boʻyicha 100 % namlikda qushqoʻnmas (*Silybum marianum L.*) oʻsimligi urugʻidan olingan quruq ekstraktning nam yutishi 1-kuni 2,1% ni, 5-kuni 10,7%ni va 7-kuni 12,0% ni tashkil etadi. Nisbiy namlik kamayishi bilan nam yutish xossalari 7 kun ichida 4,05, 5,7% va 5,9 % ni tashkil etgan. Makkajoʻxori popuglari quruq ekstrakti nam tortishi 100 % nisbiy namlikda 5-7 kun ichida 10,3 % ga yetgan. Qalampir yalpiz barglari quruq ekstraktida bu ancha yuqori boʻlib, namlikni yutish 4-7 kunda 10,36% dan 10,56% ga yetib, 7 kunda esa 12,71% ni tashkil etgan. Olingan natijalar bu uchta ekstraktning nam yutish xossalari yuqori va kukunlar gigroskopikligini koʻrsatdi.

Dissertatsiya ishining 4-bobi «**Gepasilimarin» quruq ekstraktlar aralashmasini tanlash va undan kapsulalar olish texnologiyasini ishlab chiqish**» deb nomlanib, unda gepatoprotektor taʼsirga ega aralashma asosida olingan quruq ekstrakt aralashmasi tayyorlash, kapsulalarini texnologik tarkibini moʻtadillashtirish va ishlab chiqish; gepatoprotektor taʼsirga ega yigʻma asosida olingan quruq ekstrakt kapsulalarini «in vitro» tajribalarida erish testlari hamda saqlanish sharoitlari oʻrganilgan.

Gepasilimarin quruq ekstraktlar aralashmasini tanlash va texnologiyasini ishlab chiqish. Ilmiy ishning davomi quruq ekstraktlar aralashmasini tanlashni ilmiy jihatdan asoslash boʻldi. Buning uchun qushqoʻnmas (*Silybum marianum L.*) oʻsimligi urugʻlari, qalampir yalpiz (*Mentha piperita L.*) oʻsimligi barglari va makkajoʻxori (*Zea mays L.*) popugidan ekstraksiya usuli yordamida olingan quruq ekstraktlar bir necha tarkibda farmakologlarga tekshiruv uchun berildi (5-jadvalga qarang). Tadqiqotlarda turli nisbatlarda tekshirilgan quruq ekstraktlarning quyidagi tarkibi tanlab olindi.

5-jadval

Turli nisbatlarda tayyorlangan quruq ekstraktlar aralashmasining tarkibi

Quruq ekstraktlar	№1	№2	№3	№4	№5
<i>Silybum marianum L.,g</i>	33	20	40	40	60
<i>Mentha piperita L.,g</i>	33	40	40	20	20
<i>Zea mays L.,g</i>	33	40	20	40	20
Gepatoprotektorlik xossasiga taʼsiri natijalari					
ALT, mkmol/s. l	2.9 $\pm$ 0,3	3.2 $\pm$ 0,3	3.0 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,3	2.8 $\pm$ 0,3
AST, mkmol/s. l	1.5 $\pm$ 0,1	1.7 $\pm$ 0,1	1.4 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	1.3 $\pm$ 0,1

Jigar faoliyatiga taʼsiri va qondagi biokimyoviy parametrlar asosida farmakologlar №4 tarkib asosida ekstraktlar aralashmasini tayyorlashni tavsiya qilishdi. Gepatoprotektor aralashma tarkibi: qushqoʻnmas (*Silybum marianum L.*) oʻsimligi urugʻi ekstrakti 40 g, qalampir yalpiz (*Mentha piperita L.*) barglari ekstrakti 20 g va makkajoʻxori (*Zea mays L.*) popuklari ekstrakti 40 g ni tashkil etdi. Bu ekstraktlar aralashmasi «**Gepasilimarin**» deb ataldi.

«Gepasilimarin» quruq ekstraktlar aralashmasining sochiluvchanligi ($1,72 \cdot 10^{-3}$ kg/s), tabiiy ogʻish burchagi (58,90 gradus), sochiluvchan zichligi ($308,00 \text{ kg/m}^3$),

zichlanish koeffitsienti (5,30) va qoldiq namligi (6,20 %) aniqlandi (6-jadvalga qarang). Bu qiymatlar dori shakllari olish uchun yaramaydi. Ushbu salbiy natijalar «Gepasilimarin» quruq ekstrakti texnologik xossalarini ijobiy tomonga siljitish va kapsula dori shaklini yaratishda yordamchi moddalardan foydalangan holda nam donadorlash usulini qo‘llashni taqozo etadi.

Quruq ekstraktlar aralashmasi tarkibidagi BFMLar miqdori YuSSX usuli bilan flavolignanlar 1,32 mg (34,6%), flavonoidlar 0,205 mg(43,2%) ekanligi aniqlandi.

Quruq ekstraktlar aralashmasining element tarkibi yuqori aniqlikda induktiv bog‘langan plazmali mass-spektrometriya usuli yordamida (ISP MS) tahlil qilindi. Natijalarga ko‘ra uning tarkibida makroelementlar sifatida (Na-9032,055 mg/kg, K-7843 mg/kg, Ca 3055,2 mg/kg, P-12861,4 mg/kg, Ba 76,1 mg/kg) namoyon bo‘lsa, mikroelementlar sifatida (Fe-135,8 mg/kg, Cu-7,89 mg/kg, Cr-2,86 mg/kg, Zn-8,197 mg/kg, Co-0,081 mg/kg) mavjudligi aniqlandi. Quruq ekstraktlar aralashmasi tarkibida og‘ir metallar miqdori (Bi-0,005 mg/kg, Cd- 0,023 mg/kg) talab darajasidaligi kuzatildi.

Quruq ekstraktlar aralashmasi tarkibida Fe, Cr, Cu, Zn, Co, V ning mavjudligi inson organizmdagi biologik fermentlarning faollanishida va katalitik jarayonlarda ahamiyatga ega bo‘ladi.

«Gepasilimarin» quruq ekstraktlar aralashmasi o‘simlik mevalari borligi uchun uning tarkibidagi oqsil miqdori 17,237% aniqlandi. Oqsilning gidrolizi mahsulotlaridan «Gepasilimarin» quruq ekstraktlar aralashmasida 20 ta almashinadigan va almashinmaydigan aminokislotalar borligi ma‘lum bo‘ldi.

6-jadval

«Gepasilimarin» quruq ekstrakti aralashmasining texnologik xossalarini o‘rganish natijalari

O‘rganilgan ko‘rsatkichlar	O‘lchov birligi	Olingan natijalar
Tashqi ko‘rinishi		to‘q jigar rangdan jigar ranggacha
Saralanish tarkibi		
+2000	mkm, %	3,15
-2000+1000		20,50
-1000 +500		44,90
-500 +250		25,20
-250 +125		5,0
-125		1,25
Sochiluvchanlik,	g/s	$1,72 \cdot 10^{-3}$
Tabiiy og‘ish burchagi,	grad.	58,90
Sochiluvchan zichlik,	kg/m ³	308,00
Zichlanish koeff	K	5,30
Qoldiq namlik	(70 ⁰ C), %	6,20

Aminokislotalar ichida ekstraktlar aralashmasida eng ko‘p miqdorda valin (0,634258 mg/g) saqlaydi. Keyin esa miqdoriga ko‘ra alanin, treonin, fenilalanin keladi. Ekstrakt tarkibida arginin miqdori 0,471425 mg/g miqdorni tashkil etdi. Ekstraktda glitsin (0,447473 mg/g) va prolin (0,458561 mg/g) borligi uning

kollagen sintezida muhim ro'l o'ynashi mumkinligini ko'rsatadi. Glutamin va asparagin kislota miqdori mos ravishda 1,875966 mg/g va 2,25426 mg/g.

Quruq ekstraktlar aralashmasi tarkibida suvda eruvchan vitaminlarning bo'lishi ularning qiymatini ancha oshiradi va organizmda tez so'rilishiga ko'makdosh bo'ladi. B guruhdagi vitaminlar sog'lom jigar uchun va moddalar almashinuvida muhimligi va C guruh vitaminlari esa antioksidantlik xossalarini namoyon etishi hisobga olinsa ularning ahamiyati ortadi (7 jadval).

Aralashma tarkibiga 8-jadvalda keltirilgan tarkiblar asosida an'anaviy yordamchi moddalar qo'shish orqali nam donadorlash amalga oshirildi. «Gepasilimarin» aralashmasining texnologik xossalari: saralanish tarkibi, sochiluvchan zichlik, sochiluvchanlik va qoldiq namlik kabi ko'rsatkichlar adabiyotlarda keltirilgan usullar bo'yicha o'rganildi. Quruq ekstraktlar aralashmasidan 5 ta har xil tarkib tayyorlandi (8-jadvalga qarang).

7-jadval

Gepatoprotektor ta'sirga ega bo'lgan quruq ekstraktlar aralashmasi tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlar tahlili

№	Vitaminlar turi	Vitaminlar nomi	mg/kg
1.	B ₂	Riboflavin	9,47
2.	B ₆	Piridoksin	3,887
3.	B ₃	Niatsin	7,952
4.	C	Askorbin kislotalari	1,456

8-jadval

«Gepasilimarin» kapsulasi uchun muayyan tarkibini tanlash natijalari

O'rganilayotgan tarkiblar	Tarkiblar, g				
	1	2	3	4	5
Gepasilimarin	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Magniy gidrokarbonat	0.125	-	-	-	-
Laktoza monogidrat	-	0.125	-	-	-
Kalsiy karbonat	-	-	0.125	-	-
MKS	-	-	-	0.125	-
MKS (pH 102)	-	-	-	-	0.125
Kartoshka kraxmali	0.120	0.120	0.120	0.120	0.120
Kalsiy stearat	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
O'rtacha og'irlik	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

Ulardan 4-tarkib tanlandi. Olingan natijalarga ko'ra bu tarkibda: **«Gepasilimarin» quruq ekstraktlar aralashmasi -0,25 g; mikrokristalik selluloza -0,125 g; kartoshka kraxmali -0,120 g ; kalsiy stearati -0,005 g. O'rtacha massa -0,5 g .**

Ushbu tarkibda olingan «Gepasilimarin» granularining texnologik xossalari tekshirib ko'rildi (9-jadval). Jadvalda keltirilgan natijalarga binoan 4-tarkib

bo'yicha tayyorlangan aralashma massasining texnologik xossalari boshqa massalarga nisbatan ijobiy ko'rsatkichga ega bo'lganligi sababli keyingi izlanishlar uchun tanlab olindi. Tanlangan tarkib asosida kapsulani to'ldirish uchun aralashma massasi tayyorlandi.

9-jadval

«Gepasilimarin» quruq ekstraktlar aralashmasining granulari texnologik xossalari ko'rsatkichlari natijalari

№	O'rganilgan ko'rsatkichlar o'lchov birligi	O'rganilayotgan tarkib				
		1	2	3	4	5
1.	Saralanish tarkib mkm, %					
	+2000	-	-	-	-	-
	-2000+1000	18,2	17,6	19,3	19,8	18,9
	-1000 +500	67,8	69,7	67,9	70,2	68,6
	-500 +250	6,8	6,3	7,2	5,3	7,8
	-250 +125	5,5	3,8	3,9	2,9	2,8
	-125	1,7	2,6	1,7	1,8	1,9
2.	Sochiluvchanlik, g/s	5,79	5,01	5,88	8,23-9	7,01
3.	Sochiluvchan zichlik, kg/m ³	567	523	586	643	601
4.	Tabiiy og'ish burchagi, grad.	35	39	31	41	38
5.	Qoldiq namlik (70 ⁰ C), %	4,1	4,8	4,3	4,2	4,0
6.	Zichlanish koeffitsiyenti, K	5,22	5,24	5,19	5,30	5,27

10-jadval

«Gepasilimarin» kapsulasi uchun kerakli o'lchamli kapsula tanlashni o'rganish natijalari

Kapsula o'lchami	000	00	0	1	2	3	4	5
Kapsula sig'iminin o'rtacha hajmi, sm ³	1.37	0.94	0.68	0.51	0.38	0.31	0.2	0.14
0,5 g massaning egallagan hajmi, %	33.45	68.22	81.22	95.88	>100	>100	>100	>100
Kapsulaning bo'sh hajmi	66.55	31.78	18.78	4.12	-	-	-	-

0,5 g gepasilimarin kapsula massasi kapsula ichida egallagan hajmi bo'yicha kerakli o'lchamdagi kapsulalar tanlandi. Olingan natijalar 10-jadvalda keltirildi. Gepasilimarin kapsulasi uchun tayyorlangan massani og'irligidan kelib chiqib, №0

raqamli kapsulalardan foydalanish maqsadga muvofiq deb topildi (10- jadvalga qarang).

Yuqoridagi natijalar asosida «Gepasilimarin» kapsulasi olinishining texnologik sxemasi ishlab chiqildi.

S.A.Nosovitskiy usulida «Gepasilimarin» ekstraktlar aralashmasining nam tortish xossasini tadqiq qilish 100% namlikda ekstraktning nam tortish xossasi yuqoriligini ko'rsatdi. Bunda kukunning nam tortishi 3,2% dan boshlanib 13,9 % gacha oshgan. Namlik 90% bo'lganida (NaCl ning to'yingan eritmasi) bu ko'rsatkich 2,3% dan boshlanib 7,7% gacha o'zgargan.

Kapsula massasini nam yutish xossalarini o'rganish kapsula massasini nam yutish xossalari sezilarli darajada kamayganligini ko'rsatdi. 100% namlikda bu ko'rsatkich 1,45% dan boshlanib 9,13% gacha ortgan. 90% li namlikda esa bu ko'rsatkich 1,24% dan boshlanib 7,7% gacha ortgan. Natijalarda quruq ekstraktlar aralashmasiga nisbatan kapsula massasining nam yutish darajasi kamayganligi kuzatildi.

«Gepasilimarin» kapsulalarining biosamaradorligini aniqlash maqsadida «Erweka DT» turdagi aylanma kajava uskunasi «in vitro» sharoitida erish testi o'rganildi. Bunda erituvchi bo'lgan muhitning hajmi esa 900 ml ni tashkil etdi. Miqdoriy tahlil usulining sezgirligi ham hisobga olindi. Tajriba davomida harorat esa 37°C ± 1°C gradusni tashkil etdi. «Gepasilimarin» kapsulalari tushirilgan muhitdan har safar 5 daqiqa o'tgandan so'ng namuna olinib ta'sir etuvchi BFMning miqdori o'lchab turildi. Erituvchi sifatida aylanuvchi kajavada tozalangan suvdan foydalanilganda BFMning ajralib chiqishi boshqa erituvchilar muhitiga qaraganda ko'proq ajralib chiqishini namoyon etdi. Bundan keyin esa 0.1 m xlorid kislotasi eritmasini muhit sifatida qo'llanganda tozalangan suvga nisbatan biroz kamroq natijalar olindi. 0.1 m natriy gidroksid va 0.1 m natriy tetraborat saqlagan eritmalar muhitida olingan ko'rsatkichlar talabga javob bermasligi namoyon bo'ldi. BFMlarning «Gepasilimarin» kapsulalaridan ajralib chiqish unumi 30 daqiqada mo'tadil hisoblanib, aylanma kajava asbobini daqiqasiga 100 marta aylanishi tanlandi. Muhit sifatida tozalangan suvdan 1000 ml hajmda olinishi keyingi tadqiqotlarda erituvchi sifatida tavsiya etildi.

Kapsulalarning tasvirlanishi, chinligi, kapsulaning o'rtacha og'irligi va undan chetlanish, parchalanishi va erishi baholandi. Kapsulalarnig 30 oy mobaynida saqlanishi natijalari talablarga mos keldi.

«Gepasilimarin» kapsulasi tarkibidagi asosiy BFM miqdori YuSSX usulida aniqlandi. Natijalarga ko'ra kapsuladagi flavolignanlar miqdori 0,57 mg/g (14,96%) va flavonoidlar miqdori esa 0,0627 mg/g (13,22%) ni tashkil etdi.

Tadqiqot davomida tabiiy sharoitda kapsulalarning saqlash sharoiti o'rganildi. Har olti oy vaqtda sifat va miqdoriy ko'rsatkichlari o'rganib borildi. Bunda 2 xil qadoq turida o'rganildi: a) OST-64-2-87-81 turdagi qopqoqli, steklomassa flakonlar; b) TST 64-0516 bo'yicha oziq polimer materialidan plastmassa idishlar.

Ko'rsatilgan qadoqlash materiallarida «Gepasilimarin» kapsulasining sifat va miqdor ko'rsatkichlari 2 yil davomida saqlash mumkinligini ko'rsatdi.

«Gepasilimarin» kapsulalarining suspenziyalari hayvonlar jigar faoliyati ta'siri 180-200 g oq kalamushlarda va safro haydash xossalari 18-22 g oq sichqonlarda Toshkent farmatsevtika instituti farmakologiya va klinik farmatsiya kafedrasida professor o'qituvchilari tomonidan (dotsent R.H.Sultanova, assistent N.Ch.Salimova) tekshirilgan va «O'zmedstandart» korxonasi xodimlari tomonidan amalga oshirildi.

Sichqonlarda 6000 mg/kg gacha dozada og'iz orqali yuborilganda o'lim holati kuzatilmagan. Olingan natijalar «Gepasilimarin» kapsulalarini jigar faoliyatiga va ijobiy ta'sir ko'rsatuvchi hamda zaharliligi kam bo'lgan BFQ sifatida tavsiya etish mumkinligini ko'rsatdi.

XULOSALAR

1. Quruq ekstraktlar aralashmasini olish uchun qushqo'nmas o'simligi (*Silybum marianum L.*) urug'lari, makkajo'xori (*Zea mays L.*) popuklari va qalampir yalpiz (*Mentha piperita L.*) barglarining har birini ekstraksiya jarayoni o'rganildi va ekstraktlar olish jarayoniga ta'sir etuvchi omillardan ajratuvchi turi, harorat, gidromodul va ekstrakt olish usullari tavsiya etildi.

2. Ekstraktlar aralashmasining sifat ko'rsatkichlari amaldagi me'yoriy hujjatlar talablari asosida aniqlanib, me'yorlari belgilandi. Shuningdek, ushbu aralashma tarkibida jigar faoliyatini rag'batlantiruvchi aminokislotalardan glyutamin (1,875966 mg/gr) va asparagin kislotalari (2,25426 mg/gr) ko'p miqdorda mavjudligi isbotlandi. Vitaminlardan esa suvda eruvchi B kompleks vitaminlari hamda antioksidantlik xossasiga ega vitamin C borligi belgilandi.

3. Ekstraktlar aralashmasining texnologik xossalari ijobiy emasligi isbotlandi va «Gepasilimarin» kapsula shaklidagi biologik faol qo'shimcha tarkibini tanlashda yordamchi moddalardan foydalangan holda, nam donadorlash usulida texnologiya ishlab chiqildi.

4. «Gepasilimarin» kapsula shaklidagi biologik faol qo'shimcha texnologiyasi Toshkent farmatsevtika instituti qoshidagi tajriba amaliyot ishlab chiqarish kompleksida sinovdan o'tkazildi. Ushbu biologik faol qo'shimcha uchun Texnik shartlar (Ts 02026972-003:2022) hamda uni ishlab chiqarish bo'yicha texnologik yo'riqnoma (TI 02026972-003:2022) ishlab chiqilib, Sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi qo'mitasi tomonidan tasdiqlandi.

5. Quruq ekstraktlar aralashmasi hamda kapsula shaklidagi BFQning saqlanish sharoiti ikki xil qadoqlash idishlarida tabiiy eskirish usulida o'rganilib, yaroqlilik muddatlari 2 yil deb belgilandi.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

КАЮМОВ ФЕРУЗ СОБИР УГЛИ

**СОЗДАНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ
ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ СБОРА, ОБЛАДАЮЩЕГО
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент -2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B.2021.1.PhD/Far75.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель:

Тухтаев Хаким Рахманович
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Юнусова Холида Манноновна
доктор фармацевтических наук, профессор

Сотимов Гайрат Бахтиёрович
доктор технических наук, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «21» июня 2024 г в 10⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: www.info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 54) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «6» июня 2024 года
(Реестр протокола № 54 от «6» июня 2024 года)



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

Ё.С. Кариева
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, д.ф.н.,
профессор

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения более 2 миллионов пациентов во всем мире умирают из-за заболеваний печени. Ускорение движения транспорта в промышленно развитых странах, крупномасштабное производство и применение радиоизотопов, пестицидов, а также увеличение производства продуктов нефтяной и бытовой химии вызывают резкое ухудшение экологической обстановки, приводя к росту заболеваний печени. Это, в свою очередь, приводит к увеличению числа заболеваний печени. Поэтому важное значение приобретает выращивание, анализ лекарственных растений, обладающих гепатопротекторным действием, разработка лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) на их основе и внедрение их в медицинскую практику.

Во всем мире ведутся научные исследования по получению экстрактов различных лекарственных растений по «зеленой технологии», включению их в состав лекарственного средства или биологически активной добавки, повышению их терапевтической активности за счет синергизма и снижению побочных эффектов. В этой связи особое внимание уделяется изучению факторов, обеспечивающих полное высвобождение биологически активных веществ при получении экстрактов из растений, обладающих гепатопротекторными свойствами, приготовлению из них механических смесей в различных пропорциях и применению в качестве субстанции, а также использованию в медицинской практике.

В результате реформ в нашей республике достигаются определенные научные и практические результаты по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, рациональному использованию местного сырья, расширению ассортимента импортозамещающих препаратов и БАД обеспечению населения эффективными, без-опасными и доступными лекарственными средствами. В стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие важные задачи, как «увеличение объемов производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня обеспеченности местного рынка до 80 процентов»². В связи с этим важное значение приобретает разработка экспортно-ориентированных, качественных, высокобиологически эффективных лекарственных средств и БАД на основе местных лекарственных растений, установление норм их качества в соответствии с международными требованиями, обеспечение стабильности, доказательство их терапевтической активности и безвредности.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит реализацией задач представленных в постановлениях Президента Республики Узбекистан от 6 мая 2019 года № ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», от 30

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы»

декабря 2019 года № ПП-4554 «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», от 10 апреля 2020 года № ПП-4670 «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», указ президента от 21 января 2022 года УК-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах».

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

Степень изученности проблемы. По приведенным в диссертации исследованиям, относительно семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.), рыльцев кукурузы (*Zea mays* L.) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.), а также по сухим экстрактам и БАД на их основе ранее изучались учеными нашей страны, такими как, академиками С.И.Искандаровым, Ш.Ш.Сагдуллаевым, профессорами Х.Х.Холматовым, Х.М.Комиловым и Ф.Ф.Урмановой.

Достойны внимания научные исследования таких зарубежных учёных, которые работали над определением содержания флавонолигнанов в растении расторопши, стандартизацией и анализом лекарственных форм на их основе, а также созданием новых лекарственных форм, М.Бижак, Н.Вагнер, Ф.Наги, Т.Такемото, П.Тетеньи, Дж.Пеппинг, В.А.Куркин, Т.А.Сокольская, Д.В. Росихин. Из растительного сырья расторопши пятнистой налажено производство многих лекарственных средств и БАД, применяемых при лечении и профилактики заболеваний печени. А.В.Волоцьева и М.М.Рыжов (Самарский государственный университет) разработали лекарственное средство из плодов расторопши пятнистой. Т.В.Александрова разработала препарат в форме наносомы на основе силикристина и Е.А.Морина (Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных средств и ароматерапии) проводила исследования по созданию трансдермальных агентов на основе флаволигнанов.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по получению сухого экстракта на основе растения расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.), рыльцев кукурузы (*Zea mays* L.) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.) и анализу основных биологически активных веществ, выбору состава и созданию БАД на их основе.

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

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана НИР Ташкентского фармацевтического института на тему «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений и их применение в медицинской практике».

Целью исследования является разработка состава и технологии БАД гепатопротекторного действия в виде капсулы на основе смеси сухих экстрактов,

полученных из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.), рыльцев кукурузы (*Zea mays* L.) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.).

Задачи исследования заключаются в следующем:

выбор определенной пропорции смеси сухих экстрактов на основе семян расторопши (*Silybum marianum* L.), рыльцев кукурузы (*Zea Mays* L.) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.), изучение влияния факторов, влияющих на процесс экстракции, температуры, гидромодуля, методов экстракции;

изучение технологических свойств порошка смеси сухих экстрактов и определение количественного содержания БАВ в смеси;

подбор научно обоснованного состава капсулы для субстанции «Гепасилимарин», полученной на основе сухих экстрактов, и разработка оптимальной технологии получения капсулы;

изучение стандартов качества, методов контроля и биофармацевтических свойств БАД в капсульной форме в отношении основных биоактивных веществ;

определение условий хранения и срока годности смеси сухих экстрактов и биологически активной добавки «Гепасилимарин» в форме капсул, полученной на ее основе.

Объектом исследования явились сухие экстракты на основе семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.), рыльцев кукурузы (*Zea mays* L.) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.), также биологически активная добавка «Гепасилимарин».

Предметом исследования является разработка технологии, качественных и количественных методов анализа и подготовка соответствующих нормативных документов для сухого экстракта и на БАД в виде капсул, обладающих гепатопротекторным действием.

Методы исследования. В исследовательской работе использовались современные технологические, физические, физико-химические (спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия), биофармацевтические, фармакологические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработана технология получения сухих экстрактов на основе семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.), рыльцев кукурузы (*Zea mays* L.) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.);

определены показатели качества, такие как внешний вид, чистота, содержание тяжелых металлов, потеря массы при сушке и микробиологическая чистота полученных 3 видов сухих экстрактов и подтверждено их соответствие требованиям, указанным в действующих нормативных документах;

суммарное количество флавоноидов в сухих экстрактах было определено методом спектроскопии относительно рутина и лютеонина, а суммарное количество флаволигнанов было определено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по сравнению с силимарином;

доказано, что данная смесь сухих экстрактов содержит аминокислоты (глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту), водорастворимые витамины (витамины комплекса В, витамин С) и макро- и микроэлементы, стимулирующие

деятельность печени;

в результате определения технологических свойств этой смеси сухих экстрактов был выбран состав БАД «Гепасилимарин» в форме капсул и разработана технология.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены срок годности и условия хранения смеси сухих экстрактов из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.), рыльцев кукурузы (*Zea mays* L.) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.), а также на БАД в виде капсул на их основе;

доказано, что гепатопротекторная и желчегонная специфическая фармакологическая активность полученной смеси сухих экстрактов не уступает аналогичному препарату «Легалон»;

для капсул «Гепасилимарин» доказаны условия проведения теста «Растворение», определяющие их биологическую эффективность.

Достоверность результатов исследования. Степень достоверности полученных результатов подтверждена на основе современных технологических оборудования, в анализе которых применены физические, физико-химические методы анализа, полученные результаты обработаны статистическим анализом.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что установлены оптимальные условия получения сухих экстрактов из культивируемого местного растительного сырья (плодов расторопши, рыльцев кукурузы и листьев мяты перечной), а также на основе их смеси создана БАД «Гепасилимарин» в форме капсул.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что разработаны и утверждены нормативные документы на БАД «Гепасилимарин». А это значит, что промышленное производство данного вида биологически активной добавки послужит расширению ассортимента отечественных кормовых добавок, а также уменьшению объемов импортируемых из-за рубежа.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по созданию сухого экстракта и БАД на основе сбора, обладающей гепатопротекторным действием:

получен патент на полезную модель Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан «На твердое лекарственное средство с гепатопротекторным и холеритическим действием» (№FAP 02150 от 02.03.2022 г.). Результат позволил получить капсулу, стимулирующую функцию печени, на основе смеси сухих экстрактов плодов расторопши, рыльцев кукурузы и листьев мяты перечной;

Центром государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Республики Узбекистан утверждены Технологические условия (Ts 02026972-003:2022) и Технологическая инструкция по производству БАД (ТИ 02026972-003:2022). Результат позволил производить биологически активную добавку в форме капсул в промышленных масштабах;

проведенные доклинические испытания доказали, что смесь сухих

экстрактов плодов расторопши, рыльцев кукурузы и листьев перечной мяты обладает специфической фармакологической активностью, а также острой нетоксичностью (Письмо Минздрава № 8н-3/280 от 15 октября 2018 г.). Результат позволил производить безрецептурные препараты с надежной гепатопротекторной и желчегонной активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 13 научных работ. В научных изданиях, рекомендованных к публикации для получения степени доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан 7 статей, из которых 2 опубликованы в республике и 5 за рубежом.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составил 108 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и необходимость проводимых исследований, описываются цель, задачи, объекты и предметы исследований, указывается соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники республики, излагается научная новизна и практические результаты исследований, раскрывается научно-практическая значимость полученных результатов, также приведены данные о внедрении результатов исследований в практику, об опубликованных работах и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации озаглавленной «**Современные технологии извлечения биоактивных веществ из лекарственных растений с гепатопротекторным действием**» представлен обзор отечественной и зарубежной литературы. В ней представлены современные технологии создания препаратов на основе лекарственных растений с гепатопротекторным действием, в том числе современные технологии извлечения биоактивных веществ (БАВ) из лекарственных растений с гепатопротекторным действием; современное состояние лекарственных средств на основе растений с гепатопротекторным действием и технологий их производства; дан обзор таких вопросов, как процесс экстракции и факторы, влияющие на нее в фармацевтической промышленности, а также роль и значение лекарственных средств в форме капсул, получаемых из лекарственного растительного сырья.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «**Методы и оборудования, применяемые при проведении исследований**» приведены описание и классификация приборов и оборудования, материалов и сырья используемых для получения сухого экстракта и капсулированной формы БАД.

Третья глава диссертации, озаглавленная «**Разработка технологии сухого экстракта на основе смеси растений с гепатопротекторным действием**», содержит исследования по экстракции сухого экстракта из сбора семян расторопши пятнистой, рыльцев кукурузы и листьев мяты перечной. Принимая

во внимание, что количество действующих веществ (силимарина) и флавоноидов в экстракции различными методами не было на требуемом уровне, а также поскольку при выделении БАВ из трех видов растений использовались экстрагенты различной концентрации, от получения сухого экстракта из сбора растительного сырья отказались.

Выбраны следующие объекты исследований: семена расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.), рыльцев кукурузы (*Zea mays* L.) и листья мяты перечной (*Mentha piperita* L.). Для каждого растительного сырья разработана технология получения сухого экстракта.

Технология получения сухого экстракта из семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.). Чтобы получить сухой экстракт, семена расторопши пятнистой обезжиривали в два этапа. Сначала было проведено холодное прессование, а затем оставшееся масло было выделено путем двойной экстракции экстракционным бензином. Обезжиренный жмых сушили в сушильном шкафу при температуре $105 \pm 5^\circ\text{C}$. Сушка велась до постоянной массы.

Для получения экстракта методом мацерации использовали растворы этанола в различных концентрациях 60, 70, 80 и 96%. Установлено, что оптимальным является измельчение обезжиренного растения расторопши пятнистой с различной степенью измельчения сырья от 2 мм до 5 мм. Продолжительность процесса экстракции составило от 24 до 72 часов. Соотношение сырья и растворителя 1:5; 1:10; 1:15; 1:20; 1:25. Самым оптимальным соотношением выбрано - 1:20.

По полученным результатам следует, что оптимальными условиями при экстракции методом мацерации является: соотношение сырья и экстрагента 1:20, степень измельчения сырья 2-5 мм, концентрация растворителя 80%, продолжительность экстракции 72 ч, содержание силимарина 1,37 мг (36%).

Также оказалось, что в сухом экстракте, полученном методом перколяции, оптимальными параметрами являются: концентрация растворителя 80%, степень измельчения сырья от 2 мм до 5 мм, продолжительность экстракции-18 часов (гидромодуль 1:20), выход силимарина в сухом экстракте-1,82 мг (47%).

Технология получения сухого экстракта методом ультразвуковой экстракции. 2 г обезжиренных семян расторопши пятнистой добавляли 10 мл (гидромодуль 1:5) экстрагента (очищенная вода, 70% этанол, 80% этанол, 96% этанол) и помещали в ультразвуковой экстрактор (60 Гц, температура 40°C на 15 минут, 30 минут и 1 час). Полученные экстракты пропускали через центрифугу со скоростью 7000 оборотов в минуту в течение 15 минут и отделяли супернатант. Далее отфильтровывали через 4-слойную марлю.

Масса сырья, тип и объем экстрагента, способ и время экстракции, приведены в таблице 1. При экстракции с использованием очищенной воды с увеличением времени экстракции с 15 до 30 минут выход количества силимарина в полученном экстракте увеличивался на 1,58 мг/г. Если в качестве экстрагента используется 70% этанол в аналогичных условиях содержание силимарина увеличилось с 1,54 до 2,95 мг/г. Исходя из результатов исследования, стало известно, что количество силимарина в экстракте достигает

3,28 мг/г (86%) при использовании 80% спирта и при процессе экстракции варьируемого от 15 до 60 минут. Выход экстрактивных веществ достиг 17,73%. Полученный сухой экстракт оценивали органолептически и по внешнему виду. Сухой экстракт представляет собой гигроскопичный порошок светло-коричневого цвета с горьким вкусом и характерным запахом. Предложена технологическая схема получения экстракта проведенным способом (см. рис.1).

Таблица 1

Масса сырья, тип и вес экстрагента, время экстракции, используемые при ультразвуковой экстракции (60 Гц, температура 40°C)

№	Количество обезжиренных семян, г	Экстрагент	Объем экстрагента, ml	Время экстрагирования, мин	Выход экстрактивных веществ, %	Количественное содержание силимарина, мг
1.	2	Вода очищенная	10	15	7,23	1,21
2.		Вода очищенная		30	8,32	1,32
3.		Вода очищенная		60	11,29	1,58
4.		70% этанол		15	9,65	1,36
5.		70% этанол		30	11,12	1,72
6.		70% этанол		60	12,45	2,95
7.		80% этанол		15	10,27	1,54
8.		80% этанол		30	13,59	2,60
9.		80% этанол		60	17,73	3,28
10.		96% этанол		15	12,22	1,62
11.		96% этанол		30	14,47	2,80
12.		96% этанол		60	18,11	3,75

Физико-химические и технологические свойства сухого экстракта, полученного из семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum L.*) приведены в таблице 2. В сухом экстракте расторопши определили следующие показатели: сыпучесть ($3,22 \cdot 10^{-3}$ кг/с), угол естественного откоса (52,47 градуса), плотность диспергируемого вещества ($359,12 \text{ кг/м}^3$), коэффициент уплотнения (4,06) и остаточную влажность (4,3%).

Результаты показали, что pH раствора сухого экстракта, полученного на основе растения расторопши, в среднем равен 4,96, сухой остаток равен 4,26%, а содержание тяжелых металлов в сухом остатке составляло 0,0024%. Оценивалась микробиологическая чистота сухого экстракта.

Процесс получения сухого экстракта из рыльцев кукурузы. Рыльца кукурузы измельчали до размера 2-5 мм взвешивали 100 г и заливали 100 мл хлороформа, сушили до постоянной массы. Для экстракции из этого сырья в качестве растворителя использовалась очищенная вода, 40-70% этиловый спирт. По полученным результатам был выбран 40% этанол. При выборе степени измельченности сырья в качестве оптимального размера выбран 2-5 мм. Соотношение сырья и экстрагент изучалось в следующих соотношениях 1:5; 1:10; 1:15; 1:20 и 1:25 и выбрано оптимальное соотношение 1:20. Выход экстрактивных веществ в процессе составил 34,12%, а сумма флавоноидов-3,49%. Было признано оптимальным, чтобы процесс экстракции происходил при температуре в пределах 30-40°C. Продолжительность экстракции составила 16 часов.

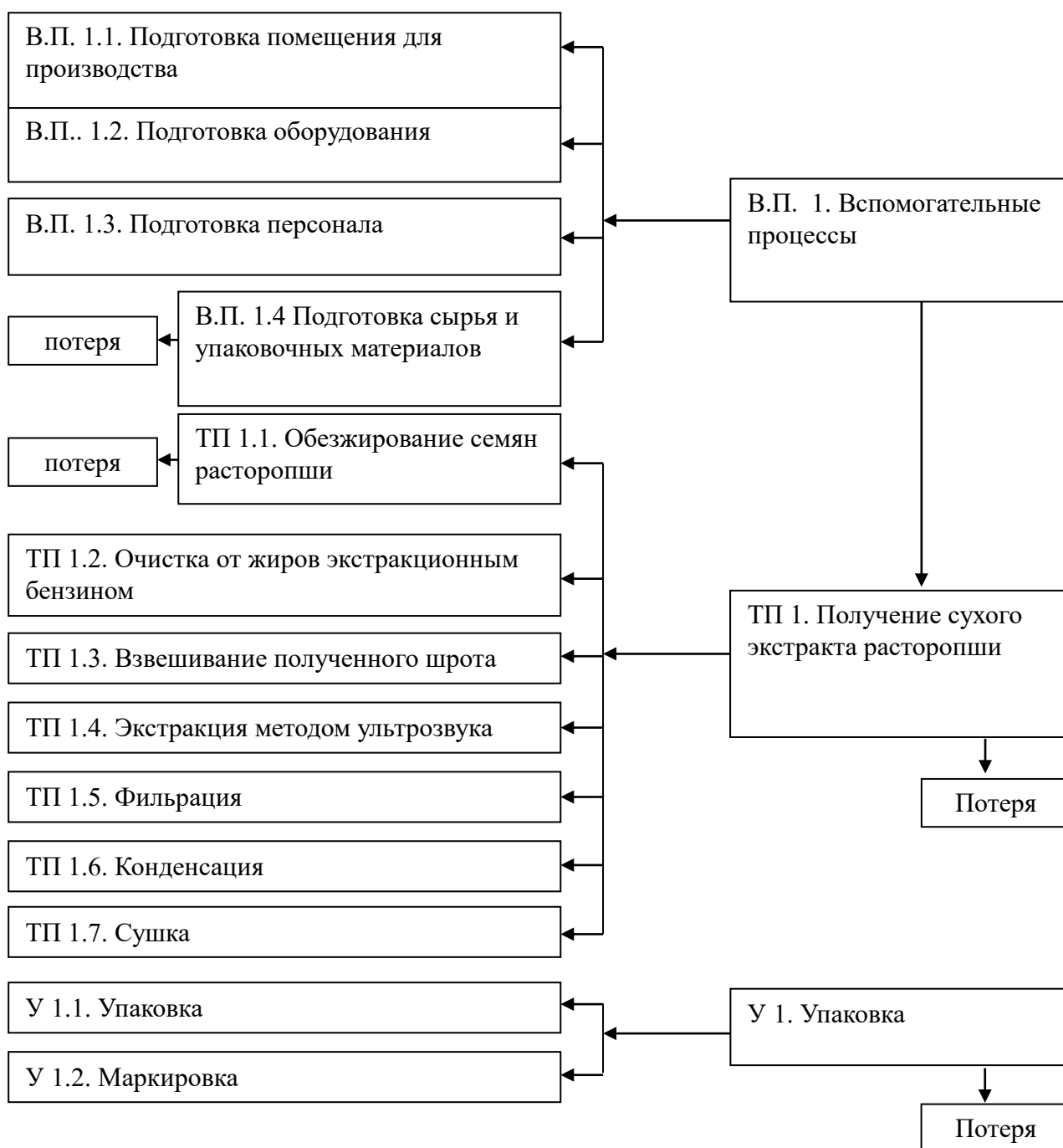


Рис 1. Технологическая схема получения сухого экстракта из растения расторопши.

Физико-химические и технологические свойства сухого экстракта полученного на основе рыльцев кукурузы приведены в таблице 3.

Для извлечения сухого экстракта из рыльцев кукурузы 1 кг сырья размером 2-5 мм точно взвешивали с помощью весов и сушили на воздухе, помещали в экстрактор марки «KD-2KY». Приливают до образования зеркальной поверхности 70% этиловым спиртом, плотно герметично закрывали емкость, после чего выдерживали 8 часов. Процесс экстракции, в свою очередь, проводился при комнатной температуре.

Таблица 2

Результаты определения физических, химических и технологических свойств сухого экстракта росторопши пятнистой

№	Изучаемые показатели	Единицы измерения	Полученные результаты
1.	Внешний вид	Визуально	светло-коричневый, с характерным запахом, горьким вкусом, гигроскопичный порошок
2.	Размер частиц	мм	0,18 – 0,42
3.	Состав выборки: +2000 -2000+1000 -1000 +500 -500 +250 -250 +125 -125	мкм, %	3,15 17,45 35,92 22,92 4,3 1,42
4.	Сыпучесть	кг/с 10 ⁻³	3.22
5.	Угол естественного откоса	градус	52.47
6.	Насыпная плотность	кг/м ³	359.12
7.	Коэффициент уплотнения	К	4.06
8.	Влажность	%	4.3

Таблица 3

Определение технологических свойств сухого экстракта основе рыльцев кукурузы

№	Изучаемые показатели	Единицы измерения	Полученные результаты
1.	Внешний вид	Визуально	коричневый, с характерным запахом и вкусом, гигроскопичный порошок
2.	Размер частиц	мм	0,17 – 0,40
3.	Состав выборки: +2000 -2000+1000 -1000 +500 -500 +250 -250 +125 -125	мкм, %	2.85 18.89 34.42 23.15 5.3 1.58
4.	Сыпучесть	кг/с 10 ⁻³	4.23
5.	Угол естественного откоса	град.	57.15
6.	Насыпная плотность	кг/м ³	322.32
7.	Коэффициент уплотнения	К	4.14
8.	Влажность	%	4.4

По истечении времени первоначальное вытяжки переливались в контейнер. В экстрактор снова заливали растворитель до образования зеркальной поверхности. По истечении 8 часов также вытяжки сливались. Эти процессы повторялись и в третий раз (общий расход растворителя до 20 л). Все три извлеченные части были собраны в емкость и пропущены через тканевый фильтр. Полученный фильтрат испаряли в вакуумном роторном испарителе. Полученный густой экстракт высушивали в сушильном шкафу. Полученный сухой экстракт представлял собой порошок от бледно-желтого до коричневого цвета с характерным запахом и вкусом.

Полученные результаты показывают, что количество сухого остатка в сухом экстракте, полученного из растительного сырья рыльцев кукурузы,

составило в среднем 4,13%, значение рН раствора экстракта составило 3,7.

Методом спектрофотометрии было установлено, что в сухом экстракте рыльцев кукурузы количественное содержание флавоноидов-0,36 мг (80%).

Технология получения сухого экстракта мяты перечной. Для проведения процесса экстракции была выбрана степень измельчения сырья размером 2-5 мм. Было обнаружено, что при использовании следующих экстрагентов: воды очищенной, этилового спирта концентрации от 40% до 70% более оптимальным оказался 40% этиловый спирт т.к. именно в этом случае выделение БАВ более высокое.

Получение сухого экстракта на основе сырья мяты перечной проводилось следующим образом: 1 кг высушенного на воздухе сырья размером 2-5 мм помещали в экстрактор марки «KD-2KY». Приливали 40% этиловый спирт до образования зеркальной поверхности, а затем емкость герметично закрывали на 8 часов. Процесс экстракции проводился при комнатной температуре. По истечении указанного времени вытяжки переливались в другую емкость. В экстрактор снова заливали растворитель до образования зеркальной поверхности. По прошествии 8 часов вытяжку также сливали и этот процесс повторялся трижды (общий расход растворителя до 20 л). Все три вытяжки были собраны в емкость и пропущены через тканевый фильтр. Фильтрат испарялся в вакуумном роторном испарителе. Полученный густой экстракт сушили в сушильном шкафу. Разработана технологическая схема процесса. Выход экстрактивных веществ составил 22,29%, а сумма флавоноидов, определенная методом спектрофотометрии составило 2,95%.

Таблица 4

Результаты технологических свойств сухого экстракта на основе листьев мяты перечной

№	Изучаемые показатели	Единицы измерения	Полученные результаты
1.	Внешний вид	Визуально	Гигроскопичный порошок желтоватого цвета с характерным запахом и горьким вкусом
2.	Размер частиц	мм	0,14 – 0,38
3.	Состав выборки: +2000 -2000+1000 -1000 +500 -500 +250 -250 +125 -125	мкм, %	3.22 16.45 34.96 23.12 5.27 1.72
4.	Сыпучесть	г/с 10 ⁻³	3.49
5.	Угол естественного откоса	град.	55.29
6.	Насыпная плотность	кг/м ³	375.24
7.	Коэффициент уплотнения	К	3.98
8.	Влажность	%	5.20

В сухом экстракте из сырья листьев мяты перечной определяли следующие показатели: сыпучесть ($3,49 \cdot 10^{-3}$ кг/с), угол естественного откоса (55,29 градуса), насыпная плотность вещества (375,24 кг/м³), коэффициент уплотнения (3,98) и влажность (5,20%) (табл.4). Полученные результаты показали, что сухой остаток сухого экстракта, полученного на основе сырья листьев перечной

мяты, в среднем составило 3,99%, при этом показатель pH - 5,6. Сухой остаток составил в среднем 3,99%, а pH- раствора экстракта - 5,6. Полученные сухие экстракты на основе семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum L.*), рыльцев кукурузы (*Zea mays L.*) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita L.*) изучались на гигроскопичность. Изучение проводили методом предложенным С.А. Носивицким. При 100% ной влажности воздуха сухой экстракт на основе семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum L.*), поглощение влаги составило в первый день 2,1%, в 5 тый день 10,7% и на 7 день 12,0%. Поглощение влаги сухого экстракта на основе рыльцев кукурузы (*Zea mays L.*) при относительной влажности воздуха 100% составило в течении 5-7 дней 10,3%.

В сухом экстракте на основе сырья листьев мяты перечной влагопоглощающая способность составляло в течении 4-7 дней от 10,36% до 10,56%, а на седьмой день 12,71%. Полученные результаты показали, что влагопоглощающие свойства этих трех экстрактов высоки, а порошки гигроскопичны.

В четвёртой главе под названием «**Выбор смеси «Гепасилимарин» и разработка технологии получения капсулы**», представлены составы для приготовления смеси экстрактов с гепатопротекторным действием, оптимизация состава технологии капсулы и их производство, а также результаты изучения срока хранения и теста растворения в условиях «in vitro» капсул на основе смеси экстрактов.

Выбор соотношения сухих экстрактов “Гепасилимарина” и разработка технологии. Продолжением научной работы стало научное обоснование выбора соотношения в смеси сухих экстрактов. Для этого использовали сухой экстракт из расторопши пятнистой (*Silybum Marianum L.*), сухой экстракт травы мяты перечной (*Mentha Piperita L.*) и сухой экстракт из рыльцев кукурузы (*Zea mays L.*), в нескольких соотношениях были переданы фармакологам для исследования (табл.5). В исследованиях был выбран следующий состав проверенных сухих экстрактов в различных пропорциях.

Таблица 5

Состав смеси сухих экстрактов, приготовленные в разных пропорциях

Сухие экстракты	№1	№2	№3	№4	№5
<i>Silybum marianum L.,g</i>	33	20	40	40	60
<i>Mentha piperita,g</i>	33	40	40	20	20
<i>Zea mays,g</i>	33	40	20	40	20
Результаты влияния на гепатопротекторные свойства					
ALT, мкмол/с. l	2.9 $\pm$ 0,3	3.2 $\pm$ 0,3	3.0 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,3	2.8 $\pm$ 0,3
AST, мкмол /с. l	1.5 $\pm$ 0,1	1.7 $\pm$ 0,1	1.4 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	1.3 $\pm$ 0,1

Учитывая влияние на функцию печени и биохимические показатели в крови, фармакологи рекомендовали готовить смесь экстрактов на основе состава №4. Состав смеси гепатопротекторного действия: **семена расторопши пятнистой (*Silybum Marianum L.*) экстракт составил 40 г, экстракт на основе листьев перечной мяты (*Mentha Piperita L.*)-20 г, а экстракт**

рыльцев кукурузы (*Zea mays L.*)-40 г. Эта смесь экстрактов получила название «Гепасилимарин».

Для смеси экстрактов «Гепасилимарин» были определены следующие показатели: сыпучесть ($1,72 \cdot 10^{-3}$ кг/с), угол естественного откоса (58,90 градуса), насыпная плотность вещества (308,00 кг/м³), коэффициент уплотнения (5,30) и влажность (6,20 %). (табл.6). Полученные значения не подходят для получения лекарственных форм.

Таблица 6

Результаты исследования технологических свойств смеси сухих экстрактов «Гепасилимарин»

Изученные показатели	Единица измерения	Полученные результаты
Внешний вид		от темно-коричневого до коричневого
Состав выборки		
+2000	мкм, %	3,15
-2000+1000		20,50
-1000 +500		44,90
-500 +250		25,20
-250 +125		5,0
-125		1,25
Сыпучесть	г/с	$1,72 \cdot 10^{-3}$
Угол естественного откоса	град.	58,90
Насыпная плотность	кг/м ³	308,00
Коэффициент уплотнения	К	5,30
Влажность	(70 ⁰ C), %	6,20

Эти отрицательные результаты требуют применения метода влажного гранулирования с использованием вспомогательных веществ, что приводят к положительному сдвигу технологических свойств сухого экстракта «Гепасилимарин» и для последующего создания капсульной лекарственной формы.

Количественное содержание БАВ в смеси сухих экстрактов были определены методом ВЭЖХ и составило флаволигнанов 1,32 мг (34,6%), а флавоноидов 0,205 мг (43,2%).

Элементный состав смеси сухих экстрактов анализировали методом индуктивно-связанной плазменной масс-спектрометрии (ISP MS) с высоким разрешением. По результатам в его составе определили макроэлементы (Na-9032,055 мг/кг, К-7843 мг/кг, Са 3055,2 мг/кг, Р-12861,4 мг/кг, Ва 76,1 мг/кг) и микроэлементы (Fe-135,8 мг/кг, Cu-7,89 мг/кг, Cr-2,86 мг/кг, Zn-8,197 мг/кг, Со-0,081 мг/кг). В смеси сухих экстрактов наблюдалось содержание тяжелых металлов в требуемом количестве (Bi-0,005 мг/кг, Cd-0,023 мг/кг). Присутствие в смеси сухих экстрактов железа, хрома, меди, цинка, кобальта, ванадия имеет важное значение при активации биологических ферментов и каталитических процессов в организме человека.

Поскольку смесь сухих экстрактов «Гепасилимарин» была получена из семян растения, было обнаружено, что содержание белка в ней составляет 17,237%. Из продуктов гидролиза белка выяснилось, что смесь сухих экстрактов «Гепасилимарин» содержит 20 заменимых и незаменимых аминокислот.

Среди аминокислот в смеси экстрактов в наибольшем количестве сохраняется валин (0,634258 мг/г). Далее идут аланин, треонин, фенилаланин в зависимости от количества. Количество аргинина в экстракте составило 0,471425 мг/г. Присутствие глицина (0,447473 мг/г) и пролина (0,458561 мг/г) в экстракте позволяет предположить, что он может играть важную роль в синтезе коллагена. А количество глутамина и аспарагиновой кислоты составляет 1,875966 мг/г и 2,25426 мг/г соответственно.

Наличие водорастворимых витаминов в смеси сухих экстрактов значительно повышает их ценность и способствует быстрому усвоению организмом. Витамины группы В необходимы для обеспечения здоровья печени и для улучшения обмена веществ, а витамин С проявляет антиоксидантные свойства (Таблица 7).

Таблица 7

Анализ водорастворимых витаминов в смеси сухих экстрактов с гепатопротекторным действием

№	Тип витаминов	Название витаминов	мг/кг
1.	B ₂	Рибофлавин	9,47
2.	B ₆	Пиридоксин	3,887
3.	B ₃	Ниацин	7,952
4.	C	Аскорбиновая кислота	1,456

Влажное гранулирование проводилось путем добавления в смесь сухого экстракта вспомогательных веществ на основе составов, представленных в таблице 8. Технологические свойства смеси «Гепасилимарин»: такие показатели, как состав выборки, насыпная плотность, сыпучесть и влажность определяли методами, представленными в литературе.

Из смеси сухих экстрактов готовили 5 различных составов (табл.8). Из них был выбран 4-й состав: смесь сухих экстрактов «Гепасилимарин»-0,25г; микрокристаллическая целлюлоза-0,125г; картофельный крахмал-0,120г; стеарат кальция-0,005г; Средняя масса-0,5г. Технологические свойства гранул «Гепасилимарина», полученных в вышепредставленном составе анализировали (табл.9).

Таблица 8

Результаты подбора конкретного состава для капсулы «Гепасилимарин»

Изучаемые составы	Составы, г				
	1	2	3	4	5
Гепасилимарин	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Магния гидрокарбонат	0.125	-	-	-	-
Лактоза моногидрат	-	0.125	-	-	-
Кальций карбонат	-	-	0.125	-	-
МКЦ	-	-	-	0.125	-
МКЦ (рН 102)	-	-	-	-	0.125
Картофельный крахмал	0.120	0.120	0.120	0.120	0.120
Кальций стеарат	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
Средняя масса	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

По результатам, приведенным в таблице, технологические свойства массы

смеси, приготовленной по составу 4, были отобраны для дальнейших исследований в связи с ее положительным показателем по отношению к другим массам. На основе выбранного состава готовилась масса смеси для наполнения капсулы.

Технологические свойства капсулы «Гепасилимарин». Капсулы нужного размера подбирали по объему капсульной массы 0,5г гепасилимарина.

Таблица 9

Результаты показателей технологических свойств гранул смеси сухих экстрактов «Гепасилимарин»

№	Единица измерения изучаемых показателей	Изучаемый состав				
		1	2	3	4	5
1.	Состав выборки мкм, %					
	+2000	-	-	-	-	-
	-2000+1000	18,2	17,6	19,3	19,8	18,9
	-1000 +500	67,8	69,7	67,9	70,2	68,6
	-500 +250	6,8	6,3	7,2	5,3	7,8
	-250 +125	5,5	3,8	3,9	2,9	2,8
	-125	1,7	2,6	1,7	1,8	1,9
2.	Сыпучесть, г/с	5,79	5,01	5,88	8,23-9	7,01
3.	Насыпная плотность, кг/м ³	567	523	586	643	601
4.	Угол естественного откоса, градус	35	39	31	41	38
5.	Влажность (70 ⁰ C), %	4,1	4,8	4,3	4,2	4,0
6.	Коэффициент уплотнения, К	5,22	5,24	5,19	5,30	5,27

Полученные результаты приведены в таблице 10. Представленные в таблице размеры капсулы №5, №4, №3, №2, №1 не соответствуют по размеру капсулы т.к. средний вес капсульной массы не помещается в капсулу (увеличение массы). Использование капсул с номерами № 000 и № 00 может негативно сказаться на качестве массы капсулы в результате увеличения пустого объема в капсуле. Исходя из веса заготовленной массы для капсулы «Гепасилимарина», было признано целесообразным применение капсул №0 (табл.10).

Таблица 10

Результаты исследования по выбору капсулы нужного размера для капсулы «Гепасилимарин»

Размер капсулы	000	00	0	1	2	3	4	5
Размер капсулы со средним объемом, см ³	1.37	0.94	0.68	0.51	0.38	0.31	0.2	0.14
Занимаемый объем 0,25 г массы, %	33.45	68.22	81.22	95.88	>100	>100	>100	>100
Пустой объем капсулы	66.55	31.78	18.78	4.12	-	-	-	-

На основании вышеуказанных результатов разработана технологическая схема получения капсулы «Гепасилимарин». Исследование гигроскопичности смеси экстрактов «Гепасилимарин» по методу Носовицкого показало, что при 100% влажности впитывание влаги экстракта высокое. При этом влажность

увеличилась с 2,3% до 7,7%.

Исследование влагопоглощающих свойств капсульной массы показало, что свойства влагопоглощения капсульной массы значительно снижены. При 100% влажности этот показатель увеличился с 1,45% до 9,13%. Однако при влажности 90% этот показатель увеличился с 1,24% до 7,7%. Этот показатель варьировался от 1,75% при относительной влажности 58% до 4,2% за 6 дней. Результаты показали снижение степени увлажнения капсульной массы по сравнению со смесью сухих экстрактов.

С целью определения биоэффективности капсул «Гепасилимарин» был исследован тест на растворение в условиях «in vitro» от циркулирующего оборудования вращающей корзинки типа «Erweka DT». Чтобы изучить влияние на скорость вращения корзинки высвобождения БАВ в капсуле путем помещения одной капсулы «Гепасилимарина» во вращающийся корзинке, содержимое капсулы было разлито из вышеупомянутых растворов во флаконы, налитые в различных объемах, и вращалось в корзинке с разной скоростью вращения (50, 100, 150 и 200 раз) в минуту. При этом объем среды, содержащей растворитель, составлял 900 мл. Также учитывалась чувствительность метода количественного анализа. Однако температура во время эксперимента составляла $37 \pm 10^\circ \text{C}$. Количественное содержание действующего БАВ измерялось путем отбора проб через 5 минут после каждого опущения капсул в среду. При использовании очищенной воды во вращающейся корзинке в качестве растворителя высвобождение БАВ показало большее высвобождение, чем в среде других растворителей. При использовании 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в качестве среды по сравнению с очищенной водой было получено несколько меньший результат. Результаты, полученные в среде растворов, содержащих 0,1М гидроксида натрия и 0,1М тетрабората натрия, оказались несоответствующими требованиям. В то время как выход БАВ из капсул «Гепасилимарина» при увеличении числа до 100 оборотов в минуту проявлял свою максимальную интенсивность в течение 30 минут, а также с учетом экономических факторов считалось оптимальным принимать вращающийся корзинку как 100 раз в минуту. В экспериментах также было отмечено, что экстракция 1000 мл очищенной воды в качестве среды эффективна и рекомендована в качестве растворителя в последующих исследованиях.

Оценивали визуализацию капсулы, ее достоверность, средний вес капсулы, а также отторжение, дезинтеграцию и растворение. Результаты хранения капсул в течение 30 месяцев соответствовали требованиям.

Количественное содержание биологически активного вещества в капсуле «Гепасилимарин» определяли методом ВЭЖХ. Согласно результатам, количественное содержание флаволигнанов в капсуле составляло 0,57 мг (14,96%), а количественное содержание флавоноидов- 0,0627 мг (13,22%). В ходе исследования изучались условия хранения капсул в естественных условиях. Качественные и количественные показатели изучались каждые 6 месяцев. Содержание капсулы было изучено в 2 различных типах упаковки: стеклянные флаконы с крышками типа OST-64-2-87-81; пластиковая тара из пищевого

полимерного материала по ТСТ 64-0516.

При изучении качественных и количественных показателей капсулы «Гепасилимарин» на указанных упаковочных материалах показали, что она может храниться в течении 2 лет. Фармакологические испытания капсул «Гепасилимарин» проводились преподавателями кафедры фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института (доцент Р.Н.Султанова, ассистент Н.Ч.Салимова). Влияние на функцию печени капсул изучалось на белых крысах массой 180-200 г и желчегонные свойства на белых мышах с массой 18-22 г. Капсулы «Гепасилимарин» вводили в виде суспензии через рот. При введении дозы 6000 мг/кг не было отмечено летального исхода животных, что доказывает БАД «Гепасилимарин» является малотоксичным и имеет желчегонный и гепатопротекторные свойства.

ВЫВОДЫ

1. Изучены процессы экстракции и рекомендована оптимальная технология получения смеси экстрактов для каждого растения: расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.), рылец кукурузы (*Zea mays* L.) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.) и были выбраны условия влияющие на процесс экстракции, такие как, экстрагент, температура, гидромодуль и методы экстракции,.

2. Показатели качества смесей экстрактов определялись на основании требований действующих нормативных документов, установлены нормы. Также было доказано, что эта смесь содержит большое количество глутамина (1,875966 мг/г) и аспарагиновой кислоты (2,25426 мг/г) из аминокислот, стимулирующих функцию печени. Из витаминов было отмечено наличие водорастворимых витаминов комплекса В, а также витамина С с антиоксидантными свойствами.

3. Технологические свойства смеси экстрактов оказались отрицательными и была разработана технология влажного гранулирования с использованием вспомогательных веществ для подбора состава биологически активной добавки в форме капсул «Гепасилимарин».

4. Технология капсульной биологически активной добавки «Гепасилимарин» испытана на опытно-практическом производственном комплексе при Ташкентском фармацевтическом институте. Были разработаны и утверждены Комитетом по санитарно-эпидемиологическому благополучию и охране здоровья населения Технические условия на данную биологически активную добавку (TS 02026972-003:2022), а также Технологическая инструкция по производству (TI 02026972-003:2022)

5. Установление срока годности смесей сухих экстрактов и БАД в виде капсулы проводили методом естественного старения в двух разных упаковочных контейнерах. Срок годности 2 года.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

KAYUMOV FERUZ SOBIR UGLI

**DEVELOPMENT OF DRY EXTRACT AND BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE BASED ON COMPOSITION THAT HAS A
HEPATOPROTECTIVE EFFECT**

15.00.01 – drug technology

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

Tashkent – 2024

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been by the registered in the The Higher Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B.2021.1.PhD/Far75

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

Scientific supervisor:

Tuhtaev Hakim Rahmanovich

Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Official opponents:

Yunusova Khalida Mannanovna

Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Satimov Gayrat Bahtiyorovich

Doctor of Technical Sciences, Leading Researcher

Leading organization:

Tashkent Institute of Chemical Technology

Defense will take place on «21» June 2023 at 10⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent 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 (№54). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «6» June 2024.
(Protocol at the register №54 dated «6» June 2024).



K.S. Rizaev

Chairman of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

E.S. Karieva

Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., professor

F.F. Urmanova

Chairman of Scientific seminar under Scientific Council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., professor

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

The objective of the research. dry extracts based on the seeds of milk thistle (*Silybum marianum* L.), silks of corn (*Zea mays* L.) and leaves of peppermint (*Mentha piperita* L.), as well as the dietary supplement «Hepasyliamin» appeared.

The subject of the research. is the development of the composition and technology of dietary supplements with hepatoprotective effect in the form of a capsule based on a mixture of dry extracts obtained from the fruits of milk thistle (*Silybum marianum* L.), corn silk (*Zea mays* L.) and peppermint leaves (*Mentha piperita* L.).

The scientific novelty of the study is as follows:

a technology has been developed for producing dry extracts based on milk thistle seeds (*Silybum marianum* L.), corn silks (*Zea mays* L.) and peppermint leaves (*Mentha piperita* L.);

quality indicators such as appearance, purity, heavy metal content, weight loss during drying and microbiological purity of the resulting 3 types of dry extracts were determined and their compliance with the requirements specified in current regulatory documents was confirmed;

the total amount of flavonoids in dry extracts was determined by spectroscopy in relation to rutin and luteonin, and the total amount of flavolignans was determined by high performance liquid chromatography in comparison with silymarin;

it has been proven that this mixture of dry extracts contains amino acids (glutamic acid, aspartic acid), water-soluble vitamins (B complex vitamins, vitamin C) and macro- and microelements that stimulate liver activity;

As a result of determining the technological properties of this mixture of dry extracts, the composition of the dietary supplement «Hepasyliamin» in the form of capsules was selected and the technology was developed.

Implementation of research results. Based on the results obtained on the creation of a dry extract and a dietary supplement based on the composition that has a hepatoprotective effect:

a patent for a utility model was received from the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan «For a solid medicinal product with hepatoprotective and choleretic effects» (No. FAP 02150 dated 03/02/2022). The result made it possible to obtain a capsule that stimulates liver function, based on a mixture of dry extracts of milk thistle fruits, corn silk and peppermint leaves;

The Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan has approved Technological conditions (TSh 02026972-003:2022) and Technological instructions for the production of dietary supplements (TI 02026972-003:2022). The result made it possible to produce the dietary supplement in capsule form on an industrial scale;

Preclinical tests have proven that a mixture of dry extracts of milk thistle fruits, corn silk and peppermint leaves has specific pharmacological activity, as well as acute non-toxicity (Letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 on

October 15, 2018). The result made it possible to produce over the counter drugs with reliable hepatoprotective and choleretic activity.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and Appendices. The volume of the dissertation is 108 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo'lim (I часть, I part)

1. Qayumov F.S., Tuxtayev F.X. Mineral analysis of dry extracts from the seeds of the plant silybum marianum (L. Gaertner) introduced in Uzbekistan // International journal on integrated education.- 2020.- Vol.3. - Issue 8. – P. 235-237 (ISSN: 2615-3785; SJIF =5.712).
2. Qayumov F.S., Tuxtayev F.X. Water-soluble vitamins of dry extract of milk thistle (silybum marianum) seeds, grown in Uzbekistan. HPLC method // Journal NX, A multidisciplinary peer reviewed Journal.-2020. - Vol.6. - Issue 9. – P. 21-23 (ISSN: 2581-4230; SJIF= 6.321).
3. Qayumov F.S., Tuxtayev F.X., Tuxtayev X.R. Ulugmurodov N.X., Foziljonov Sh. Quantity Of Silybum Growing In Uzbekistan Methods Of Silimarin In The Plant And Methods Of Analysis Of Mass-Spectrometry Of Flavolignanes In Extract // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. -2020. - Vol.7. - Issue 3. – P.1-11 (ISSN: 2515-8260; Scopus=0,2).
4. Qayumov F.S., Obloqulov J.B., Jalilov U.M., Qayumova G.G. Amino acid analysis of dry extract of milk thistle fruit silybum marianum gaertn l. growing in Uzbekistan // Journal NX, A multidisciplinary peer reviewed Journal.-2021. - Vol.7. - Issue 1. – P. 198-203 (ISSN: 2581-4230; SJIF= 7,007).
5. Qayumov F. S., Tuxtaev X. R., Tuxtayev F.X., Madraximov Sh. N. Technology of obtaining dry extracts and capsules from medical plants // European Journal of Agricultural and Rural Education.-2022. - Vol.3. - Issue 6. – P. 56-62 (ISSN: 2660-5643; SJIF=5,918).
6. Qayumov F.S., Tuxtayev F.X., Yusupova N.F., Sayliev M.O'., Maxmudov A.A, Jalilov U.M. Silybum marianum L. o'simligi urug'idan quruq ekstrakt olish texnologiyasi // Farmatsevtika jurnali.-2020.- №.3-92-96-b. (15.00.00., №2).
7. Qayumov F.S., Tuxtayev F.X. Pharmacological properties of dry extract of milk thistle silybum marianum L. seed //Infeksiya, immunitet, farmakologiya.-2020.-№.6-71-75-b. (15.00.00., №6)

II bo'lim (II часть; II part)

8. Qayumov F.S., Tuxtayev F.X. Fat contents seeds of Silybum marianum (Silybum marianum L. Gaertner) // «Innovative approaches in the modern science» international scientific-practical conference.- Moscow.-2020.-P. 45-49.
9. Qayumov F.S., Tuxtayev F.X., Bekchanov B.S. To study the physical

- properties of dry extract of milk thistle seeds // International scientific and practical conference «Science, research, development».- Berlin.- 2020. – P. 234-236.
10. Qayumov F.S., Tuxtayev F.X., Ubaydullaeva X.A. Technology for obtaining a dry extract from silybum marianum introduced in uzbekistan //»Farmatsevtika soxasining bugungi holati: muammolar va istiqbollar» xalqaro ilmiy-amaliy anjuman.-Toshkent.-2020. 286-288 b.
 11. Ismoilov Sh.F., Tukhtayev F.H., Kayumov F.S., Zairova H.T. Analysis of flavonoids in dry extract of silybum marianum seed growing in uzbekistan by HPLC method //«Farmatsevtika soxasining bugungi holati: muammolar va istiqbollar» xalqaro ilmiy-amaliy anjuman.-Toshkent.-2020. 268-269 b.
 12. Qayumov F.S., Tuxtayev X.R., Qayumova G.G'. Quruq ekstraktlar aralashmasining yaroqlilik muddatini hamda namlik yutish ko'rsatkichini belgilash //»Farmatsevtik texnologiyaning zamonaviy yutuqlari va istiqbollar i» nomli ilmiy-amaliy anjuman.-Toshkent.-2024.- 154-155 b.
 13. Qayumov F.S., Tuxtayev F.X. Extraction of silybum marianum and its using national medicine // «O'zbekistonda ilmiy-amaliy tadqiqotlar» mavzusidagi Respublika 19-ko'p tarmoqli ilmiy anjuman.-Toshkent.-2020.- 7 b.

Avtoreferat «Farmatsevtika jurnali» tahririyatida tahrirdan o‘tkazilib, o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlar o‘zaro muvofiqlashtirildi.

Bosmaxona litsenziyasi:



9338

Bichimi: 84x60 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman» garniturası.
Raqamli bosma usulda bosildi.
Shartli bosma tabog‘i: 2,75. Adadi 100 dona. Buyurtma № 29/24.

Guvohnoma № 851684.
«Tipograff» MCHJ bosmaxonasida chop etilgan.
Bosmaxona manzili: 100011, Toshkent sh., Beruniy ko‘chasi, 83-uy.