

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**САДИКОВА РАЪНОХОН КАРИМОВНА**

**САМАРҚАНД БЎЗНОЧИ ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИ ОЛИШ ВА УНИНГ  
АСОСИДА КАПСУЛА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**15.00.01- дори технологияси**

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

**Тошкент -2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of the abstract of philosophy dissertation (PhD)**

**Садикова Раънохон Каримовна**

Самарқанд бўзночи қуруқ экстрактини олиш ва унинг асосида капсула технологиясини ишлаб чиқиш..... 3

**Садикова Ранохон Каримовна**

Получение сухого экстракта бессмертника самаркандского и разработка технологии капсул на его основе..... 21

**Sadikova Ranokhon Karimovna**

Obtaining dry extract of samarkand immortelle and development of capsule technology based on it..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 43

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**САДИКОВА РАЪНОХОН КАРИМОВНА**

**САМАРҚАНД БЎЗНОЧИ ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИ ОЛИШ ВА УНИНГ  
АСОСИДА КАПСУЛА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**15.00.01- дори технологияси**

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

**Тошкент -2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Far88 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Кариева Ёкут Саидкаримовна**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Тўхтаев Хаким Раҳманович**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Халилов Равшанжон Муратджанович**  
техника фанлари доктори, етакчи илмий ходим

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент кимё-технология институти**

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DS<sub>04/30.12.2019.Far.32.01</sub> рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «6» Март соат 15 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (53 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2024 йил «19» Февраль куни тарқатилди.  
(2024 йил «19» Февраль даги 53 рақамли реестр баённомаси).



**К.С.Ризаев**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

**Н.С.Нормахаматов**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби в/б, к.ф.д., кат.и.х.

**Ф.Ф.Урманова**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, фарм.ф.д., профессор

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, дунёда 60 ёшдан 70 ёшгача бўлган ҳар тўртинчи, 70 ёшдан кейин эса ҳар учинчи инсоннинг ўт пуфагида тошлар бор. Овқат ҳазм қилиш тизими касалликлари таркибида холелитиаз 15-20% ни ташкил қилади ва 30% ҳолларда жарроҳлик шифохоналарига ётқизиш сабаби ҳисобланади. Шунинг учун ушбу касалликни даволаш ва олдини олиш мақсадида доривор ўсимликлар асосида ишлаб чиқариладиган дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар (БФҚ) ассортиментини кенгайтириш, сифат меъёрларини белгилаш, уларнинг самарадорлигини исботловчи фармакотерапевтик тадқиқотларни ўтказиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида «фармацевтик ремейк» йўналиши, яъни халқ табobatiда кенг қўлланиб келаётган ўсимликларни ҳар томонлама ўрганиш, уларни расмий тиббиётда қўллашни асослаш, шунингдек, субстанциялар, дори воситалари ва БФҚни фармацевтика ишлаб чиқаришга жорий этиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада доривор ўсимликлар таркибидаги биологик фаол моддаларни тўлиқ ажралиб чиқишини таъминловчи технологияларни ишлаб чиқиш, олинган маҳсулотнинг сифатини меъёрий ҳужжатлар талабларига мослигини текшириш ҳамда турғунлигини таъминлашга қаратилган тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда фармацевтика соҳасида олиб борилаётган ислохотлар натижасида шифобахш ўсимликларни маданийлаштириш ва етиштириш мақсадида плантацияларни ташкил қилиш, уларнинг кимёвий таркибини ўрганиш, биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳларини ажратиб олиш, дори воситалари ва БФҚ учун ресурс ва энергия тежовчи хавфсиз технологияларни ишлаб чиқиш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг 22-мақсадида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80 фоизга етказиш»<sup>1</sup> каби муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, маҳаллий хомашё асосида импорт ўрнини босувчи, иқтисодий жиҳатдан қулай дори воситалар ҳамда БФҚ ассортиментини кенгайтириш, уларнинг терапевтик фаоллиги ва безарарлигини исботлаш ҳамда фармацевтик корхоналар томонидан ишлаб чиқилишини йўлга қўйиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона

---

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

фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ-4670-сон, 2020 йил 10 апрелдаги «Ўзбекистон Республикасида халқ таъбиотини ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ПҚ-4668-сон, 2020 йил 26 ноябрдаги «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларни уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтиришга оид чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-4901-сон қарорлари, 2022 йил 21 январдаги «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-55-сон фармони ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Доривор ўсимликлар асосида турли агрегат ҳолдаги экстрактларни олишда биологик фаол моддаларни ажралиб чиқишига таъсир этувчи омилларни ўрганиш, ушбу экстрактларни стандартлаш, улар асосида дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар ишлаб чиқиш, турғунлигини аниқлаш бўйича республикамиз етакчи олимлари З.А.Назарова, У.М.Азизов, М.У.Усуббаев, Х.М.Комилов, Ф.Ф.Урмановаларнинг илмий изланишлари катта аҳамият касб этади. Самарқанд бўзночи ўсимлигининг фармакогностик ўрганиш ва фитокимёвий таҳлил қилиш бўйича тадқиқотлар Х.Х.Холматов, ўсимликнинг анатомик тузилишини аниқлаш эса – О.К.Хожиматов томонидан олиб борилган.

Дунё миқёсида ўсимлик экстрактларини олиш усулларини яратиш ва солиштирма таҳлилни олиб бориш, олинган ажратмаларни сифатини баҳолашда замонавий усулларни қўллаш, ҳамда улардан субстанция сифатида фойдаланиб, дори препаратлари ва озуқага қўшимчаларни яратиш борасида A.Velmurugan, P.S.Milić, K.M.Rajković, Y.Gong, Z.Hou, E.Noumi, P.C.Oliveira, R.S. Eshwarappa, C.A.Минина, E.B.Гладух, E.B.Флисюк, И.Е.Каухова, А.С.Кухтенко, В.В.Сорокин, А.М.Сампиев, E.Г.Горячкиналарнинг илмий изланишларини эътироф этиш лозим. Бўзночилар (*Helichrysum*) оиласига мансуб ўсимликларни тарқалишини аниқлаш, кимёвий таркибини ўрганиш, таркибидаги полифенол бирикмаларни ажратиб олиш ва таҳлил қилиш, уларни фармакологик хусусиятларини аниқлаш борасидаги кенг қамровли тадқиқотлар T.Moricawa, K.Ninomiya, J.Akaki, N.Kakihara, Y.Matsumoto, S.Nakamura, H.Matsuda, A.C.Gradinaru, M.Silion, A.Trifan, A.Miron, A.C.Aprotosoae, M.Aslyanyan, H.A.Наволокин, В.В.Тонковцева, Г.Н.Маслякова, К.А.Камал, В.И.Литвиненко, А.Б.Бучарская, Я.А.Куликова, С.А.Тычина, E.B.Авдеева, А.В.Куркина, В.М.Рыжов томонидан олиб борилган.

Мазкур диссертация иши самарқанд бўзночи хомашёси асосида сафро ҳайдовчи таъсирга эга қуруқ экстракт (ҚЭ) олишнинг мўътадил

шароитларини танлаш, уни сифат меъёрлари ва яроқлилик муддатини белгилаш, ҳамда унинг асосида биологик фаол қўшимча таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимлик ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаси ва IL-402104239-сон «Маҳаллий доривор ўсимлиги самарқанд бўзночи (*Helichrysum maracandicum* L.)дан сафро хайдовчи таъсирга эга янги дори препаратлари яратиш учун субстанция ва биологик фаол қўшимча олиш технологиясини ишлаб чиқиш» номли амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Самарқанд бўзночи хомашёсидан сафро хайдовчи таъсирга эга қуруқ экстракт олиш ва унинг асосида капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

маркетинг изланишлар ҳамда адабиётлар таҳлили натижаларига асосан сафро хайдовчи таъсирга эга маҳаллий хомашёлар асосидаги дори воситалар ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқишнинг долзарблигини илмий асослаш;

тажрибаларни математик моделлаштириш усулида самарқанд бўзночи (СБ) хомашёси таркибидаги биологик фаол моддаларнинг ажралиб чиқишига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш натижаларига асосан ҚЭ технологиясини ишлаб чиқиш;

амалдаги меъёрий ҳужжат талабларига асосан СБ ҚЭнинг сифатини баҳолаш, нам ютиш кинетикасини ҳамда аминокислотали ва элемент таркибини аниқлаш, яроқлилик муддати ва сақланиш шароитларини белгилаш;

СБ ҚЭ асосида капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча таркиби ва технологиясини илмий асосланган ҳолда ишлаб чиқиш;

таклиф этилаётган биологик фаол қўшимчанинг сифат меъёрларини белгилаш ҳамда турғунлигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб бориш;

СБ ҚЭ учун меъёрий ҳужжатларни тайёрлаш ва ишлаб чиқариш ҳамда тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш мақсадида ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси (аввал «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК)га тақдим этиш;

капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча учун меъёрий ҳужжатларни тайёрлаш ва тасдиқлатиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида СБ ҚЭ ва унинг асосида ишлаб чиқилган капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сафро ҳайдовчи таъсирга эга ҚЭ ва унинг асосида капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча олиш технологиясини ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш, яроқлилик муддатини аниқлаш ҳамда тегишли меъёрий ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотларни олиб боришда замонавий технологик, физикавий, физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор СБ гулларида флавоноидлар йиғиндисини экстракция қилиш учун мақбул шароитлар математик режалаштириш усули ёрдамида аниқланган ва куруқ экстракт олиш технологияси ишлаб чиқилган;

илк бор СБ ҚЭнинг элемент ҳамда аминокислотали таркиби аниқланиб, субстанция юқори биологик қийматга эгаллиги ҳамда аминокислоталар, макро- ва микроэлементларнинг қимматли манбаи эканлиги исботланган;

СБ ҚЭнинг нам ютиш кинетикаси, технологик ва структура-механик хоссаларини аниқлаш натижасида капсула шаклидаги БФҚ таркиби танланган ва мақбул технологияси ишлаб чиқилган;

СБ ҚЭ ва унинг асосидаги БФҚнинг сифат ва миқдор кўрсаткичлари аниқланиб, меъёрий ҳужжатларда кўрсатилган талабларга мувофиқлиги исботланган;

СБ ҚЭнинг сафро ҳайдовчи таъсири ва хавфсизлиги аниқланган ва унинг самарадорлиги солиштирма препарат «Артишок»дан кам эмаслиги тажрибаларда исботланган

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

СБ ҚЭ ва унинг асосида ишлаб чиқилган капсула шаклидаги биологик фаол қўшимчанинг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатлари асосланган;

СБ ҚЭни олиш технологияси саноат миқёсида синовдан ўтказилган ва олинган натижалар асосида тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилиб, тасдиқланган;

илмий тадқиқот натижасида сафро ҳайдовчи таъсирга эга СБ ҚЭ учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда олинган натижалар замонавий физик-кимёвий (спектрофотометрия, ЮССХ, индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрия), технологик, биофармацевтик, фармакологик текширувлар асосида тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида синовдан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий хомашё - самарқанд бўзочидан (*Helichrysum maracandicum* L.) сафро ҳайдовчи таъсирга эга куруқ экстракт олишнинг мўътадил усулини ишлаб чиқилганлиги, у асосида капсула шаклидаги биологик фаол қўшимчанинг таркиби танланиб, технологияси яратилганлиги ҳамда уларнинг сифат меъёрлари белгиланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган куруқ экстракт учун тажриба саноат регламенти тасдиқланганлиги, шунингдек «MALIKA LABORATORIES» МЧЖ билан ҳамкорликда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилганлиги ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш мақсадида «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига тақдим этилганлиги, капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча учун эса Техник шартлари ва уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома ишлаб чиқилганлиги ҳамда тасдиқланганлиги билан изоҳланади. Бу эса сафро ҳайдовчи таъсирга эга импорт ўрнини босувчи дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Самарқанд бўзночи куруқ экстрактини олиш ва унинг асосида капсула технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Самарқанд бўзночи гуллари куруқ экстракти» учун корхона фармакопоя мақоласи лойиҳаси ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига рўйхатдан ўтказиш учун топширилган («Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасининг 2023 йил 27 мартдаги 29/01-431-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши самарали сафро ҳайдовчи дори воситасини ишлаб чиқариш имконини беради;

самарқанд бўзночи куруқ экстракти асосидаги биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар (Ts 25201521-07:2023) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 25201521-07:2023) Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси томонидан тасдиқланган. Натижада «МАКРО FARM ANDIJAN» МЧЖда капсула шаклидаги биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган;

самарқанд бўзночи куруқ экстракти учун тажриба саноат регламенти «MALIKA LABORATORIES» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР 03873/04610617-1097-2023). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида сафро ҳайдовчи дори воситаси учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида самарқанд бўзночи куруқ экстрактининг специфик фармакологик фаоллиги ҳамда ўткир захарли эмаслиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли сафро ҳайдовчи фаолликга эга безарар дори воситаларни ишлаб чиқариш имконини берган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон

Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 111 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сафро ҳайдовчи дори воситалари ва биологик фаол кўшимчаларни ишлаб чиқиш учун доривор ўсимликлардан фойдаланиш имкониятлари**» номли биринчи бобида тиббиёт ва фармацевтикада бўзночи (*Helichrysum*) оиласига мансуб ўсимликлардан фойдаланиш истиқболлари, ўсимлик экстрактларини олишни замонавий усуллари, уларни сифатини назорат қилиш, фармакологик таъсирини ўрганиш, ҳамда ушбу ажратмалар асосида олинадиган дори шакллари ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек, ушбу бобда биологик фаол кўшимчаларни таърифи, таснифи, бугунги кунда ишлаб чиқарилиш шакли ва таркибидаги асосий моддалар табиати ёритилган.

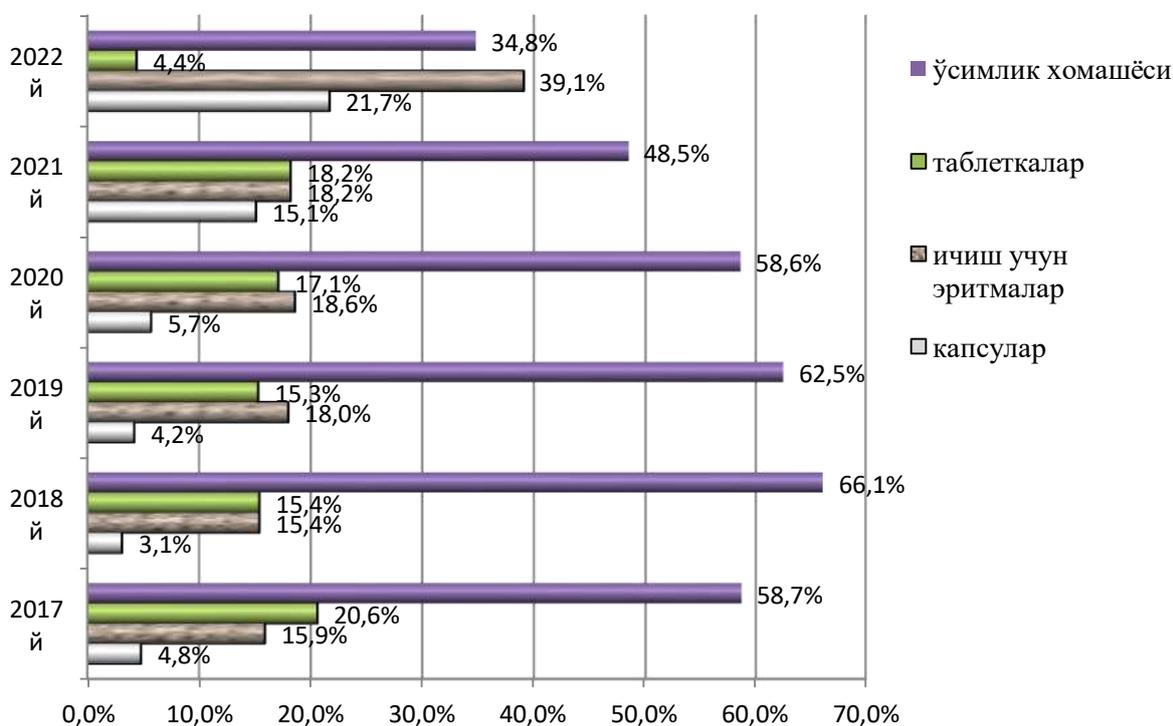
Шу билан бирга биринчи бобда ЎзРнинг 2017–2022 йиллардаги дори воситалари ва тиббиёт буюмлари Давлат Реестрида қайд этилган сафро ҳайдовчи дори воситаларнинг таҳлил натижалари келтирилган. Тадқиқотлар давомида ушбу фармакотерапевтик гуруҳни рўйхатга олинган дори воситаларининг умумий сони ҳисоблаб чиқилди, ишлаб чиқарувчи мамлакатлар, дори шакли ва фаол модданинг табиати бўйича улушлар аниқланди. Бунда ҳам маҳаллий фармацевтика корхоналарида ишлаб чиқарилаётган, ҳам МДХ ва хорижий давлатлардан олиб келинган дори воситалар кўриб чиқилди.

Таҳлил натижаларига кўра, ушбу фармакотерапевтик гуруҳ дори воситаларининг асосий қисми маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан рўйхатга олинган: таҳлил қилинган 6 йил давомида – 72,3% дан 81,5% гача. МДХ мамлакатларида ишлаб чиқарилган дори воситалари сони 12,3% дан 16,7% ни ташкил қилган. Хорижий ишлаб чиқарувчиларнинг сафро ҳайдовчи дори воситаларини улуши таҳлил қилинган даврда 10% дан ошмади.

Бироқ, реестрда маҳаллий сафро ҳайдовчи дори воситалар юқори фоизни ташкил қилишига қарамай, дори шакли бўйича олиб борилган таҳлил

натижалари (1-расм) ушбу миқдорнинг  $\frac{3}{4}$  қисмидан кўпроғи ўсимлик хом ашёси кўринишида тақдим этилганлигини кўрсатди, бу эса беморларга қабул қилишда ноқулайлик туғдиради. Шу билан бирга, хорижий давлатлар ва МДХ давлатларида ишлаб чиқилган препаратлар тўғридан-тўғри қабул қилишга мўлжалланган тайёр қаттиқ ва суюқ дори шакллари кўринишидадир.

Юқорида келтирилган маълумотлар кенг қўлланиладиган ўсимлик хом ашёлари асосида бемор учун қулай, белгиланган яроқлилик муддати давомида сифатни сақланишини таъминлайдиган, оммабоп дори шаклида сафро хайдовчи препаратларни ишлаб чиқиш ва корхоналар амалиётига жорий этиш бўйича тадқиқотлар олиб боришнинг мақсадга мувофиқлигини кўрсатди.



**Расм 1. Ўзбекистон Республикасида рўйхатга олинган сафро хайдовчи препаратларни дори шакли бўйича таҳлили**

Диссертациянинг «Самарқанд бўзочси (*Helichrysum maracandicum* Poroв ex Kirp.) қуруқ экстракти технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган иккинчи бобида тажрибаларни математик режалаштириш усули ёрдамида СБ гулларини экстракция қилиш шароитларини илмий асослаш, олинган ҚЭнинг сифат меъёрларини белгилаш, гигроскопиклик даражасини, ҳамда элемент ва аминокислотали таркибини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган.

СБ ҚЭ технологиясини ишлаб чиқишда КФМ 42 Уз 20841919-2308-2018 талабларига жавоб берадиган хом ашёдан фойдаланилди. Ажратма маҳаллий фармацевтика корхоналарида кенг қўлланиладиган циркуляцион экстракция усулида олинди.

ҚЭни олиш технологиясининг ўзига хослигидан келиб чиққан ҳолда, 5x5 юнон-лотин квадратига асосланган тўрт омилли тажриба режаси қўлланилди. Чиқиш параметри этиб ҳосил бўлган маҳсулотдаги изосалипурпозидга нисбатан флавоноидлар йиғиндисининг фоизи белгиланди. Тажрибаларда қўлланиладиган ўзгарувчан омиллар ва уларнинг даражалари 1-жадвалда келтирилган.

1 жадвал

**Тажрибада қўлланилган омиллар ва уларнинг даражалари**

Омил ва унинг даражалари	Омил қиймати	Омил ва унинг даражалари	Омил қиймати
<i>Хомашёни майдалик даражаси (А омили)</i>		<i>Этил спирти концентрацияси (В омили)</i>	
a <sub>1</sub>	2-4 мм	b <sub>1</sub>	50%
a <sub>2</sub>	5-7 мм	b <sub>2</sub>	60%
a <sub>3</sub>	8-10 мм	b <sub>3</sub>	70%
a <sub>4</sub>	11-13 мм	b <sub>4</sub>	80%
a <sub>5</sub>	майдаланмаган х/а	b <sub>5</sub>	90%
<i>Гидромодуль (С омили)</i>		<i>Хомашёни бўктириш вақти (D омили)</i>	
c <sub>1</sub>	1:5	d <sub>1</sub>	3 соат
c <sub>2</sub>	1:10	d <sub>2</sub>	6 соат
c <sub>3</sub>	1:15	d <sub>3</sub>	9 соат
c <sub>4</sub>	1:20	d <sub>4</sub>	12 соат
c <sub>5</sub>	1:25	d <sub>5</sub>	15 соат

Кохрен мезонининг ( $f_1=2$ ;  $f=25$ ) 0,22 га тенг бўлган жадвал қиймати тажриба давомида ҳисобланган қийматдан (0,0864) каттароқ бўлиб, тажрибаларнинг эквивалентлигини тасдиқлайди.

Дунканнинг кўп даражали мезонидан фойдаланган ҳолда амалга оширилган кейинги ҳисоб-китоблар чиқиш параметрига таъсир қилиш нуқтаи назаридан А оми даражаларини (майдалик даражаси) қуйидаги қаторда жойлаштириш мумкинлигини аниқлашга имкон берди:  $a_1=a_2>a_3>a_4>a_5$ ; В омили (этанол концентрацияси) -  $b_1=b_2=b_3>b_5>b_4$ ; С омили (гидромодуль) -  $c_1=c_2=c_3>c_4>c_5$ ; D омили (хом ашёни бўктириш вақти) -  $d_4=d_3=d_5>d_2>d_1$ . Математик режалаштириш усули ёрдамида белгиланган шароитларда олинган экстрактда флавоноидлар йиғиндиси изосалипурпозидга нисбатан 28,02% ташкил қилди.

Экстракциянинг қўшимча босқичи сифатида изосалипурпозидни ажралиб чиқишига ультратовуш таъсири ўрганилди (2 жадвал).

2 жадвал

**Ультратовуш таъсирининг давомийлигини ажратма таркибидаги изосалипурпозидни миқдорига таъсири**

Аниқланган кўрсаткич	Ультратовуш таъсирининг давомийлиги			
	5 дақ	10 дақ	15 дақ	20 дақ
Изосалипурпозид миқдори, %	30,16	31,38	31,52	31,70

Олинган натижалар экстракция жараёнига 10 дақиқа давомидаги ультратовуш тўлқинлари таъсирини киритиш учун асос бўлди.

Олиб борилган тадқиқотлар асосида СБ ҚЭни олиш учун қуйидаги технология таклиф этилди: 5-7 мм гача майдаланган хомашё 50% этил спиртининг ярми билан «ойнасимон юза» ҳосил бўлгунча бўктирилади (гидромодуль 1:5) ва 9 соатга қолдирилади.

Бу вақтдан сўнг, бўктирилган СБ гулларига этанолнинг қолган қисми қўшилади ва масса экстракторга ўтказилади. «Ruian Xuanli Machinery Tank» экстракторида циркуляцион экстракция амалга оширилади ва охирида 10 дақиқа давомида ультратовуш тўлқинлари таъсир эттирилади. Экстракция тугаганидан сўнг, суюқ экстракт филтёр орқали ўтказилиб, қуйиб олинади ва бир суткага тиндириш учун қолдирилади. Сўнг суюқ экстракт такроран филтёрланади, қуюлтирилади ва 5% қолдиқ намлик қолгунча пуркагичли қуритгич ёрдамида қуритилади.

СБ ҚЭни олишнинг технологик схемаси 2-расмда келтирилган.



**Расм 2. СБ ҚЭни олишнинг технологик схемаси**

СБ ҚЭни олиш учун ишлаб чиқилган технология саноат шароитида «MALIKA LABORATORIES» МЧЖнинг ишлаб чиқариш базасида синовдан ўтказилди. Бунинг асосида субстанцияни ишлаб чиқариш учун тажриба-саноат регламенти тасдиқланди (ОПР 03873/04610617-1097-2023).

ҚЭнинг сифат назорати «Экстракты» (ГФ XIV, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9<sup>th</sup> edition) фармакопея мақолалари талабларига мувофиқ олиб борилди. Олинган натижалар жадвал 3 да келтирилган.

Ўтказилган тадқиқотлар натижалари СБ ҚЭнинг ўрганилаётган сифат кўрсаткичларини меъёрий ҳужжатларда кўрсатилган талабларга мувофиқлигидан далолат беради.

Қуруқ экстрактнинг элемент таркибини ўрганиш индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрия ICP MS усули ёрдамида амалга оширилди. ҚЭда 38 та элемент мавжудлиги аниқланди: улардан 8 таси эссенциал (ҳаётий муҳим) - (Co, Cr, Cu, Fe, Li, Mn, Se, Zn, Mo) ва 5 - шартли эссенциал (Li, V, Ni, B, As) элементлар гуруҳига киради.

## СБ ҚЭнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

№	Аниқланган кўрсаткич	МХ бўйича меъёрлар	Натижалар
1	Ташқи кўриниши	ўзига хос ўтли ҳид ва аччиқ таъмга эга оч жигарранг аморф гигроскопик кукун	мос
2	Чинлиги	Экстрактни сувли эритмасининг 1-2 млга магний кукуни ва бир неча томчи концентранган хлорид кислота эритмаси кўшилади, қизил ранг пайдо бўлиши керак	мос
3	Қуритилганда йўқотилган оғирлик	5% кўп эмас	4,27%
4	Оғир металллар	Микдори белгиланган меъёрдан ошмаслиги керак (ДФ XIV ва ЖССТ)	мос
5	Микробиологик тозаллиги	1 г ҚЭда аэроб микроорганизмларнинг умумий сони $10^4$ КОЕ дан, замбуруғларнинг сони - $10^2$ КОЕ дан, сафрога чидамли энтеробактериялар $10^2$ КОЕ дан кўп бўлмаслиги керак. Шунингдек <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> учрамаслиги керак. 25 г ҚЭда <i>Salmonella</i> авлодига мансуб бактериялар бўлмаслиги керак.	мос
6	Микдори	Изосалипурпозидга нисбатан флавоноидлар микдори 25% кам булмаслиги керак	31,38%

Объектдаги микдори бўйича аниқланган элементлар қуйидагича таснифланди (Полянская, 2005): 2 макроэлемент (K=25000 мкг/г, Ca=15000 мкг/г), 9 миллиэлемент (P=3500,00 мкг/г, Mg=3500,00 мкг/г, Na=1300,00 мкг/г, Al=540,00 мкг/г, Fe=230,00 мкг/г, B=170,00 мкг/г, Mn=55,00 мкг/г, Zn=41,00 мкг/г, Cu=12,00 мкг/г), 25 микроэлемент (Ba=7,5 мкг/г, Cr=5,00 мкг/г, Ni=4,60 мкг/г, Ga=3,70 мкг/г, V=2,00 мкг/г, Li=1,60 мкг/г, Mo=0,95 мкг/г, Sr=0,91 мкг/г, Pb=0,55 мкг/г, Sc=0,53 мкг/г, Zr=0,41 мкг/г, Ag=0,35 мкг/г, Co=0,35 мкг/г, As=0,28 мкг/г, Ti=0,25 мкг/г, Tl=0,13 мкг/г, Se=0,12 мкг/г, Rb=0,11 мкг/г, Y=0,11 мкг/г, Sn=0,094 мкг/г, Sb=0,065 мкг/г, Cs=0,064 мкг/г, Be=0,012 мкг/г, Pt<0,05 мкг/г, Au<0,05 мкг/г) ва 2 наноэлемент (In=Cd<0,01 мкг/г) .

СБ ҚЭдаги оғир металллар ва маргимушнинг амалда аниқланган микдорлари (жадвал 4) ДФ XIV ва ЖССТ талабларга тўлиқ мос келди.

Жадвал 4

## СБ ҚЭдаги оғир металллар ва маргимушнинг микдори

Элемент	ДФ XIV бўйича меъёр, мкг/г	ЖССТ талаблари бўйича меъёр, мкг/г	Амалдаги микдори, мкг/г
Қўрғошин, Pb	6,0	10,0	0,55
Кадмий, Cd	1,0	0,3	<0,01
Симоб, Hg	0,1	-	-
Маргимуш, As	0,5	1,0	0,28

Қуруқ экстрактнинг аминокислотали таркибини аниқлаш Steven A., Cohen David J. усули бўйича эркин аминокислоталарни ажратиб олиш, сўнг уларнинг фенилтиокарбамил ҳосилаларини синтез қилиш йўли билан амалга оширилди. Аминокислоталарнинг фенилтиокарбамил ҳосилаларини идентификацияси DAD-детекторли, колонка 75x4,6 mm Discovery HS C<sub>18</sub>

Agilent Technologies 1200 хроматографида ЮССХ усулида олиб борилди. Эритма А: натрий ацетатли буфер (рН 6,4), эритма В: ацетонитрил. Оқим тезлиги (А ва В эритмаларининг) 1,2 мл/дақ, детекция - 269 нм. Градиент %В/дақ: 1-6%/0-2.5 дақ; 6-30%/2.51-40 дақ; 30-60%/40,1-45 дақ; 60-60%/45,1-50 дақ; 60-0%/50,1-55 дақ.

Таҳлил қилинган ҚЭда 20 та аминокислота мавжудлиги аниқланган, улардан 10 таси – алмашинмайдиганлар гуруҳига киради. Аминокислоталарнинг умумий миқдори 6753,13 мкг/г ташкил этди, улардан 29,19% алмашинмайдиган аминокислоталарга, 70,81% эса мос равишда алмашинадиганларга тўғри келди. Алмашинадиган аминокислоталар орасида цистеин (990,05 мкг/г), глутамин кислотаси (888,45 мкг/г) ва пролин (694,46 мкг/г) кўп миқдорда мавжуд. Алмашинмайдиганлардан треонин (509,19 мкг/г), лизин (340,34 мкг/г), аргинин (298,85 мкг/г) ва гистидин (298,82 мкг/г) етакчи ўринларни эгаллайди.

Юқоридаги маълумотлар ҚЭнинг юқори биологик қийматидан далолат беради ва уни аминокислоталар, макро- ва микроэлементларнинг қимматли манбаи деб ҳисоблаш мумкин.

СБ ҚЭнинг клиник олди тадқиқотлари «Dori vositalarini standartlash ilmiy Markazi» МЧЖнинг илмий-тадқиқот бўлими негизида олиб борилди. Олинган натижалар таҳлил қилинган экстракт яққол намоён бўлган сафро ҳайдовчи фаолликга эгаллигини ҳамда ўткир токсик эмаслигини тасдиқлайди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижалари асосида СБ ҚЭга КФМ ишлаб чиқилди ва ҳозирда ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасида кўриб чиқилмоқда.

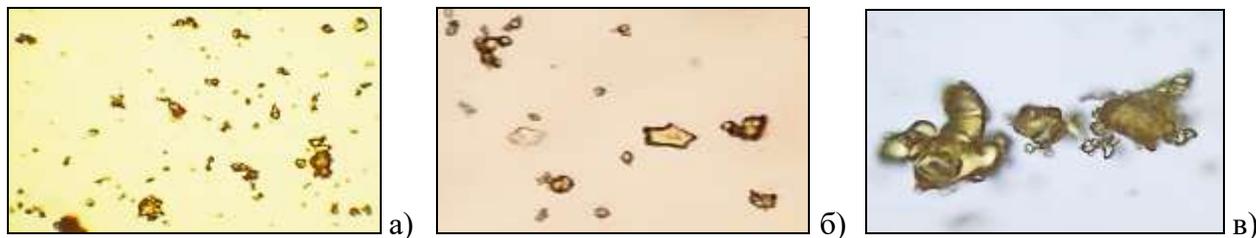
Диссертациянинг «Самарқанд бўзночи қуруқ экстракти асосида биологик фаол қўшимча ишлаб чиқиш» деб номланган учинчи боби капсула шаклидаги БФҚ таркибини илмий асослаш ва технологиясини ишлаб чиқишга, шунингдек, сифат кўрсаткичларини амалдаги меъёрий хужжатлар талабларига мувофиқлигини белгилашга бағишланган.

Дастлабки тадқиқотлар экстрактнинг структура- механик ва технологик хусусиятларини ўрганишга қаратилган бўлиб, улар ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдорини танлашни, шунингдек, технологик жараёни ишлаб чиқишни асослаш учун зарурдир.

ҚЭнинг структура-механик кўрсаткичларини ўрганиш. Расм 3 да келтирилган микрофотография натижалари СБ ҚЭ заррачалари кристаллитлар кўринишида эканлигини исботлайди, бунда алоҳида заррачаларнинг кенглиги 0,49 дан 5,67 мкм гача ва узунлиги 2,08 дан 11,46 мкм гачалиги аниқланган. Заррачаларнинг ўртача узунлигининг ўртача кенлигига нисбати 3:1 дан кам, яъни улар пластинкали шаклга эга ва анизодиаметрикдир.

Самарқанд бўзночи қуруқ экстрактининг технологик кўрсаткичларини аниқлаш ЎзР ДФ I нашри ва ДФ XIV нашрида (РФ) келтирилган усуллар бўйича амалга оширилди. Субстанция заррачаларини фракциялар бўйича нотекис тақсимланиши натижасида, уни "ўрта майда қуқунлар" тоифасига

киритилиши, конгломератлар ҳосил қилиш қобилияти, вибротебраниш билан ҳам, вибротебранишсиз ҳам сочилувчанликнинг қониқарсиз қийматлари (мос равишда  $0,39 \pm 0,09 \cdot 10^{-3}$  кг/с ва  $1,08 \pm 0,16 \cdot 10^{-3}$  кг/с), табиий оғиш бурчагининг юқори кўрсаткичи ( $53 \pm 3,1$  градус) ва б. капсула шаклидаги БФҚ технологиясини ишлаб чиқишда ёрдамчи моддалар мажмуасини киритиш ва нам донадорлаш усулини қўллаш зарурлигини кўрсатди.



**Расм 3. СБ ҚЭ намунасининг микрофотографияси: 70 (а), 140 (б) ва 280 (в) баробар катталаштириш, мос равишда**

Фармакологлар тавсиясига кўра БФҚ ишлаб чиқишда ҚЭ дозаси 0,2 г тенг танланди. Сочилувчан зичлик қийматидан келиб чиққан ҳолда, №1 размерли желатина капсулаларидан фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги аниқланди.

Капсула шаклида БФҚ учун 20 дан ортиқ таркиблар синаб кўрилди. 5-жадвалда таҳлил жараёнида технологик хоссалари ижобий қийматга эга бўлган капсуланадиган массаларнинг таркиблари келтирилди.

Жадвал 5

**СБ ҚЭ асосидаги капсуланадиган массаларнинг технологик кўрсаткичларини аниқлаш натижалари**

№	Таркиблар	Капсуланадиган массаларнинг технологик кўрсаткичлари					қолд. намлик, %
		сочилувчанлик, $10^{-3}$ кг/с	сочилувчан зичлик, кг/м <sup>3</sup>	табиий оғиш бурч., град	парчаланиши, дақ	0,2-0,5 мм ли фракциялар, %	
1	СБ ҚЭ 200 мг МКЦ 70 мг Na крахмал глик. 27 мг Магний стеарат 3 мг 70% этил. спирти	6,43±0,85	561,27±20,46	46,3±1,9	7,35±0,45	85,24±3,72	3,9±0,4
2	СБ ҚЭ 200 мг МКЦ – 50 мг Крахмал – 47 мг Магний стеарат 3 мг 90% этил. спирти	5,94±0,68	503,21±17,58	48,1±1,7	8,05±1,10	78,40±3,76	4,1±0,4
3	СБ ҚЭ 200 мг Лактоза 65 мг Na крахмал глик. 32 мг Магний стеарат 3 мг 90% этил. спирти	7,29±0,48	730,29±21,48	33,2±1,2	3,25±0,25	87,60±2,53	3,4±0,3
4	СБ ҚЭ 200 мг Лактоза 52 мг Кальций карбонат 10 мг Крахмал 35 мг Магний стеарат 3 мг 70% этил. спирти	7,85±0,38	766,14±22,04	31,1±1,5	4,15±0,40	91,31±2,26	3,2±0,4

5	СБ ҚЭ 200 мг Лактоза 97 мг Магний стеарат 3 мг 90% этил. спирти	6,31± 0,57	624,71± 18,92	35,2±1,5	5,10±0,35	79,08±1,48	2,9±0,3
6	СБ ҚЭ 200 мг Аэросил 25 мг Na крахмал глик. 72 мг Магний стеарат 3 мг 70% этил. спирти	5,72± 0,64	463,81± 20,72	42,6±1,3	6,05±0,55	73,27±2,86	2,2±0,3
7	СБ ҚЭ 200 мг Аэросил 40 мг Крахмал 57 мг Магний стеарат 3 мг 90% этил. спирти	5,34± 0,42	419,06± 14,43	43,8±1,7	6,40±0,45	70,19±2,67	2,4±0,2

Капсуладиган массаларнинг технологик кўрсаткичларини ўрганиш натижаларига асосан тўлдирувчи модда сифатида лактоза ва кальций карбонат аралашмасидан, дезинтегратор сифатида крахмалдан ва антифрикцион модда сифатида магний стеаратидан фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги белгиланди (4-таркиб).

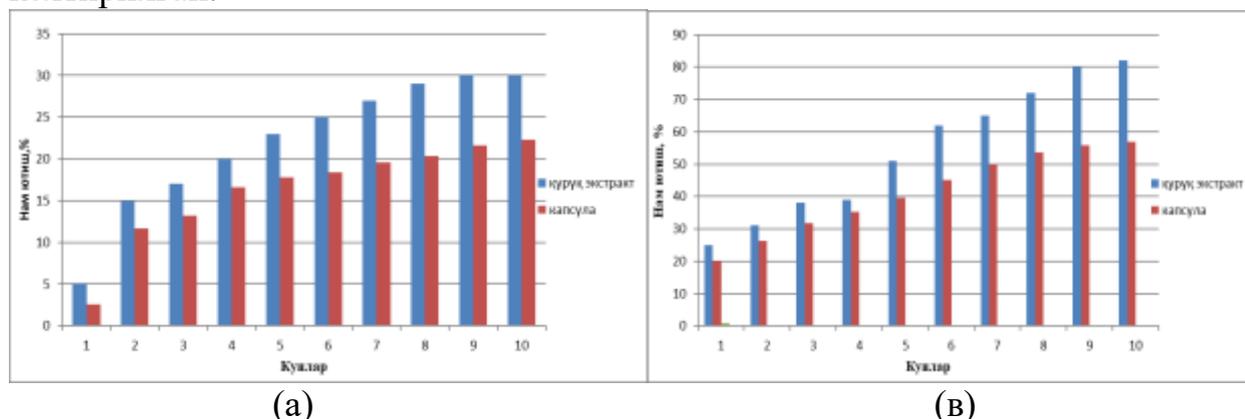
*Самарқанд бўзночи қуруқ экстрактини сақлаган капсулалар технологияси:* диаметри 150 мкм бўлган элакдан керакли микдорда ҚЭ, лактоза, кальций карбонат ва магний стеарат эланади ва тортиб олинади. Кукунларни тайёрлашнинг умумий қоидаларига кўра, ҚЭ, лактоза, крахмал ва кальций карбонат бир хил масса хосил бўлгунча аралаштирилади. Доимий аралаштириб турган ҳолда 70% этанол билан намланади. Тайёрланган масса қуритгич шкафида 40-50 °С ҳароратда 10-15% қолдиқ намлик қолгунча қуритилади. Сўнг масса ғалвирдан ўтказиб донадорланади ва оптимал қолдиқ намлик (2-3%)га етгунча қуритгич шкафида қуритиш давом эттирилади. Тайёр бўлган масса магний стеарат билан упаланади, сўнгра 0,3 г 1 размерли капсулаларга қадоқланади.

*Қуруқ экстракт ва капсуладиган массанинг нам ютиш хоссаларини қиёсий ўрганиш.* Таҳлил натижаларига асосан ҚЭ юқори гигроскопик эканлиги исботланган. Бунда, ташқи муҳитнинг намлиги 58% га тенг бўлганда экстракт намунаси сочилувчанлик хусусиятини тадқиқотларнинг 2 кунда, намлик 79% ва 90% га тенг бўлганда эса – 1 куннинг узида, 9,6% ва 19,3% намликни ютган ҳолда йўқотди. Максимал намлик (100%) сақлаган эксикатордаги намуна эса шу вақтнинг ўзида нафақат сочилувчанлик хусусиятини йўқотди, балки 25,3% намликни тортиб, чўзилувчан массага айланди. Бундай ҳолат бошқа эксикаторлардаги намуналарда 2-чи кун (90% нисбий намлик), 5-чи кун (79% нисбий намлик) ва 6-чи кун (58% нисбий намлик)да кузатилди (расм 4).

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, капсуладиган масса таркибини танлашда субстанциянинг нам ютиш хусусиятини камайтириш имконини берадиган ёрдамчи моддалар мажмуасидан фойдаланилди.

Қиёсий тадқиқот натижаларига кўра, капсуладиган массанинг нам ютиш хусусияти СБ ҚЭнинг ушбу кўрсаткичлари билан солиштирилганда

1,39 баробар (нисбий намлик 58%), 1,37 баробар (нисбий намлик 79%), 1,40 баробар (нисбий намлик 90%) ва 1,44 баробар (100% нисбий намлик) камайгани аниқланди. 58% ва 100% нисбий намликдаги натижалар расм 4 да келтирилган.



Расм 4. СБ ҚЭ ва унинг асосидаги капсуладиган массанинг 58% (а) ва 100% (в) нисбий намликда нам ютиш кинетикасини қиёсий ўрганиш натижалари

Шу билан бирга ҚЭ ва унинг асосидаги капсуладиган массанинг технологик хоссалари қиёсий ўрганилди (жадвал 6).

Жадвал 6

СБ ҚЭ ва капсуладиган массанинг технологик хоссалари қиёсий ўрганиш натижалари

Аниқланган кўрсаткичлар	Ўлч. бирлиги.	Олинган натижалар	
		куруқ экстракт	капсул. масса
Фракцион таркиб:	%		
+1000 мкм		0,60	0,39
-1000 мкм + 500 мкм		1,15	3,11
- 500 мкм +355 мкм		2,47	34,78
- 355 мкм – 250 мкм		26,08	31,16
- 250 мкм + 180 мкм		41,92	25,37
-180 мкм + 63 мкм		21,16	4,45
- 63 мкм		6,62	0,74
Вибротобраниш билан сочилувчанлик	$10^{-3}$ кг/с	0,39±0,09	6,23±0,46
Вибротобранишсиз сочилувчанлик	$10^{-3}$ кг/с	1,08±0,16	7,85±0,38
Зичланишгача бўлган сочилувчан ҳажм	см <sup>3</sup>	50,16±2,14	43,24±2,51
Зичланишдан кейинги сочилувчан ҳажм	см <sup>3</sup>	41,08±1,92	32,69±2,18
Зичланишгача бўлган сочилувчан зичлик	кг/м <sup>3</sup>	496,1±22,6	593,37±19,60
Зичланишдан кейинги сочилувчан зичлик	кг/м <sup>3</sup>	605,3±19,2	766,14±22,04
Табиий оғиш бурчаги	градус	53±3,1	31,1±1,5
Прессланиш коэффициенти	%	18,4±0,1	25,6±1,8
Қолдиқ намлик	%	3,92 ±0,27	3,2±0,4

Олинган натижаларга кўра, капсулаланган масса заррачалари ҚЭ билан солиштирганда сезиларли даражада қатталашган: умумий массанинг 90% дан ортиғи 180 дан 500 мкм гача бўлган зарраларга тўғри келди. Капсуладиган массанинг ўртама сўлчамлари ҳам 1,5 баробарга ошиб, 330,59 мкм ташкил этди. Капсуладиган массанинг сочилувчанлиги сезиларли даражада яхшиланиб,  $6,23 \pm 0,46 \cdot 10^{-3}$  кг/с (вибротобранишсиз) ва  $7,85 \pm 0,38 \cdot 10^{-3}$  кг/с (вибротобраниш билан)ни ташкил этди, бу эса субстанцияга нисбатан 16,0 ва 7,3 баробар кўпдир. Шунга кўра, табиий оғиш бурчаги 22 градусга камайди

ва  $31,1 \pm 1,5$  градусни ташкил этди. Сочилучан зичлик ҳам қоникарли кўрсаткичга эга бўлди: субстанцияга нисбатан у 1,19 марта (зичланишгача) ва 1,27 марта (зичланишдан кейин) ошди. Мос равишда, сочилувчан ҳажм кўрсаткичи  $50,16 \pm 2,14$  см<sup>3</sup> дан  $43,24 \pm 2,51$  см<sup>3</sup> гача (зичланишгача) ва  $41,08 \pm 1,92$  см<sup>3</sup> дан  $32,69 \pm 2,18$  см<sup>3</sup> гача (зичланишдан кейин) камайди, бу эса прессланиш коэффицентини 1,39 баробар кўпайишига олиб келди.

Шундай қилиб, ҚЭга нисбатан капсуланадиган массанинг нам ютиш хусусиятининг пасайиши ва технологик кўрсаткичлари сезиларли даражада яхшиланиши ушбу экстракт асосидаги капсулаларнинг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқишга илмий асосланган ёндашувни тасдиқлайди.

Капсулаларнинг сифат назорати амалга оширилди. БФҚ учун биологик фаол моддаларнинг миқдорини аниқлаш талаб этилмаслигига қараб, биз ушбу тадқиқотларни ҳам ўтказишга қарор қилдик.

Олинган натижаларга кўра, таҳлил қилинган 1-чи размерли капсулалар ичидаги масса оч жигарранг бўлиб, флавоноидларга ижобий реакция берди (магний кукуни ва концентрланган HCl эритмаси билан рангли реакция). Капсулаларнинг ўртача оғирлиги 0,368 г ни ташкил этди (талаб бўйича 0,347-0,403 г бўлиши керак) ва четланиш белгиланган 7,5% дан ошмади ( $\pm 0,80\%$ ). Капсулаланган массанинг ўртача массаси ҳам мақбул чегаралар ичида эди ва  $0,294 \pm 2\%$  ни ташкил этди. Капсулаларнинг парчаланиш вақти 8 дақ 10 сон ташкил қилди. Изосалипурпозидга нисбатан флавоноидлар йиғиндиси 26,6% ташкил қилди, бунда меъёр бўйича 25% кам булмаслиги керак эди. Шундай қилиб, СБ ҚЭ асосидаги капсулалар сифат кўрсаткичлари бўйича ЎЗР ДФ I наشري ва ДФ XIV (РФ) талабларига жавоб беради.

Диссертациянинг «Самарқанд бўзночи қуруқ экстракти ва унинг асосидаги БФҚнинг яроқлилик муддатини белгилаш» деб номланган тўртинчи бобида ҚЭ ва капсула шаклидаги БФҚнинг турғунлигини аниқлаш бўйича тадқиқотлар келтирилган. Ушбу тажрибалар узоқ муддатли усул ёрдамида турли қадоқлаш материаллардан (ҚЭ учун -3 хил, БФҚ учун – 2 хил) фойдаланган ҳолда олиб борилди. Аниқланишича, барча турдаги қадоқлаш материаллари СБ ҚЭ ва капсула шаклидаги БФҚни сифат ва миқдор кўрсаткичларининг доимийлигини 2 йил давомида сақлашга имкон беради.

Олинган натижалар асосида «МАКРО FARM ANDIJAN» МЧЖ билан ҳамкорликда СБ ҚЭ асосидаги «Холенорм» БФҚга Техник шарт (Ts 25201521-07:2023) ва Технологик йўриқнома (ТИ 25201521-07:2023) ишлаб чиқилиб, Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги Қўмитаси томонидан тасдиқланган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистон фармацевтика бозорининг маркетинг тадқиқотлар натижалари хорижий фармацевтика корхоналари сафро ҳайдовчи препаратларни қабул қилиш учун қулай бўлган дори шаклида ишлаб чиқаришини, маҳаллий корхоналар эса доривор ўсимлик хом ашёсини йиғиш

ва қадоклаш билан чекланиб қолишини кўрсатди. Бу эса ушбу фармакотерапевтик гуруҳга оид препаратларни рационал ва оммабоп дори шаклида ишлаб чиқишни ва маҳаллий корхоналарга жорий қилишни мақсадга мувофиқлигини исботлайди.

2. 5x5 юнон-лотин квадратида асосланган тажрибанинг тўрт факторли режасидан фойдаланган ҳолда СБ ҚЭга флавоноидлар йиғиндисининг (изосалипурпозидга нисбатан) тўлиқ ўтиши омилларнинг қуйидаги кўрсаткичларида кузатилганлигини аниқлаш имконини берди: хом ашёни майдалиқ даражаси -5-7 мм, экстрагент - 50% этил спирти, гидромодул 1:5, хом ашёни бўктириш вақти - 9 соат, ултратовуш таъсири - 10 дақиқа. Олинган натижалар асосида экстракт олишнинг ишлаб чиқилган технологияси «MALIKA LABORATORIES» МЧЖ негизида саноат шароитида синовдан муваффақиятли ўтказилди.

3. СБ ҚЭнинг сифат кўрсаткичлари қуйидаги фармакопея мақолалари талабларига мувофиқлиги исботланди: «Экстрактлар» (ДФ XIV, УФМ.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9<sup>th</sup> edition). Экстрактдаги флавоноидлар йиғиндисининг миқдори (изосалипурпозидга нисбатан) 25% кам бўлмаслиги белгиланди. Шунингдек, 38 та микро- ва макроэлементларнинг мавжудлиги исботланиб, улардан 8 си эссенциал ва 5 си шартли эссенциал. Шу билан бирга, маргимуш ва оғир металлларнинг миқдори ДФ XIV ва ЖССТ талабларига жавоб берди. Аминокислоталар таҳлили натижаларига асосан СБ ҚЭда 20 та аминокислота ( $\Sigma$  6753,134 мкг/г) борлиги, улардан 10 таси алмашинмайдиган эканлиги белгиланди.

4. СБ ҚЭни сақлаган БФҚ учун таркиб илмий асосланди ва технологияси таклиф қилинди. Капсуланадиган массага тўлдирувчи сифатида лактоза ва кальций карбонат аралашмаси, шунингдек, дезинтегратор сифатида крахмални киритилиши субстанциянинг нам ютиш хусусиятини 1,39 марта (нисбий намлик 58%) камайтириши исботланди. Таҳлил қилинган капсулалар барча сифат кўрсаткичлари бўйича ЎзР ДФ I ва ГФ XIV жавоб бериши белгиланди.

5. «Dori vositalarini standartlash ilmiy Markazi» МЧЖда олиб борилган СБ ҚЭнинг клиник олди фармакологик тадқиқотлари унинг яққол намоён бўлган сафро ҳайдовчи фаоллигининг мавжудлигини ҳамда ўткир токсиклиги йуқлигини исботлади. СБ ҚЭ ва унинг асосидаги капсулалар учун барча турдаги қадоклаш материалларда яроқлилик муддати 2 йилга тенг деб белгиланди.

6. СБ ҚЭни тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш мақсадида корхона фармакопея мақоласи лойиҳаси ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига кўриб чиқиш учун топширилди.

«Холенорм» биологик фаол қўшимча учун Техник шарт (Ts 25201521-07:2023) ва Технологик йўриқнома (ТИ 25201521-07:2023) ишлаб чиқилиб, Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги Қўмитаси томонидан тасдиқланди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САДИКОВА РАНОХОН КАРИМОВНА**

**ПОЛУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА БЕССМЕРТНИКА  
САМАРКАНДСКОГО И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ  
НА ЕГО ОСНОВЕ**

**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 Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2022.1.PHD/Far88

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

**Научный руководитель:** Кариева Ёкут Саидкаримовна  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Тухтаев Хаким Рахманович  
доктор фармацевтических наук, профессор

Халилов Равшанжон Муратджанович  
доктор технических наук, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «6» марта 2024 года в 15<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 53). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «19» февраля 2024 года.  
(Реестр протокола рассылки № 53 от «19» февраля 2024 года).



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

**Н.С.Нормахаматов**  
И.о. ученого секретаря Научного совета  
по присуждению ученых степеней,  
д.х.н., с.н.с.

**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 у каждого четвертого жителя планеты в возрасте от 60 до 70 лет обнаруживаются камни в желчном пузыре, а после 70 лет – у каждого третьего. В структуре заболеваний пищеварительной системы желчекаменная болезнь составляет 15-20%, а также в 30% случаев является причиной госпитализации в хирургические стационары. В связи с этим для лечения и профилактики данного заболевания важно расширение ассортимента эффективных и безопасных лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) на основе лекарственных растений, установление норм качества, проведение фармакотерапевтических исследований с целью доказательства их эффективности.

В мире ведутся научные исследования по направлению «фармацевтический ремейк», что подразумевает всестороннее изучение растений, применяемых в народной медицине и обоснование их использования в официальной медицине, а также внедрение в фармацевтическое производство субстанций, лекарственных препаратов и БАД на их основе. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям по разработке технологий, обеспечивающих максимальное высвобождение биологически активных веществ (БАВ), содержащихся в лекарственных растениях, оценке качества получаемого продукта в соответствии с требованиями нормативных документов, а также обеспечению их стабильности.

В результате проводимых в нашей республике реформ в области фармацевтики достигаются определенные результаты по созданию плантаций для культивирования и выращивания лекарственных растений, проведению научных исследований по изучению их химического состава, выделению основных групп БАВ, разработке безопасных ресурсо- и энергосберегающих технологий лекарственных средств и БАД. В 22-й цели стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие неотложные задачи, как «увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в три раза и доведение уровня обеспечения внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами до 80 процентов»<sup>1</sup>. В связи с этим важно расширение ассортимента импортозамещающих, выгодных в экономическом аспекте лекарственных средств и БАД на основе отечественного сырья, установление терапевтической активности и безопасности, а также налаживание их производства отечественными фармацевтическими предприятиями.

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы»

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-4670 от 10 апреля 2020 года «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», № ПП-4668 от 10 апреля 2020 года «О дополнительных мерах по развитию народной медицины в Республике Узбекистан», № ПП-4901 от 26 ноября 2020 года «О мерах по расширению масштаба научных исследований о выращивании и переработке лекарственных растений, развитии налаживания их семеноводства», Указом Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** В области изучения факторов, влияющих на высвобождение БАВ, получении растительных экстрактов в различных агрегатных состояниях, их стандартизации, разработки лекарственных средств и БАД на их основе, определении стабильности особое значение имеют научные исследования ведущих ученых республики З.А.Назаровой, У.М. Азизова, М.У.Усуббаева, Х.М. Комилова, Ф.Ф.Урмановой. Исследования по фармакогностическому изучению и фитохимическому анализу бессмертника самаркандского были проведены Х.Х.Холматовым, а изучение анатомического строения растения – О.К.Хожиматовым.

В мировом масштабе заслуживают внимания исследования, проводимые A.Velmurugan, P.S.Milić, K.M.Rajković, Y.Gong, Z.Hou, E.Noumi, P.C.Oliveira, R.S. Eshwarappa, С.А.Мининой, Е.В.Гладух, Е.В.Флисюк, И.Е.Кауховой, А.С.Кухтенко, В.В.Сорокиным, А.М.Сампиевым, Е.Г.Горячкиной в области разработки и сравнительного анализа способов получения растительных экстрактов, применения современных методов для оценки качества полученных извлечений, а также создания лекарственных средств и БАД, используя полученные экстракты в качестве субстанции. Комплексные исследования по установлению распространения растений рода Бессмертник (*Helichrysum*), изучению их химического состава, выделению и анализу содержащихся в них полифенольных соединений, определению их фармакологических свойств проводились Т.Moricawa, K.Ninomiya, J.Akaki, N.Kakihara, Y.Matsumoto, S.Nakamura, H.Matsuda, A.C.Gradinaru, M.Silion, A.Trifan, A.Miron, A.C.Aprotosoae, M.Aslanyan, Н.А.Наволокиным, В.В.Тонковцевой, Г.Н.Масляковой, К.А.Камал, В.И.Литвиненко, А.Б.Бучарской, Я.А.Куликовой, С.А.Тычиной, Е.В.Авдеевой, А.В.Куркиной, В.М.Рыжовым.

Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием по выбору оптимальных условий получения сухого экстракта (СЭ) желчегонного действия на основе сырья бессмертника самаркандского (БС), определению норм его качества и сроков хранения, разработке состава и технологии БАД на его основе.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе отечественных лекарственных растений и координационных соединений», прикладного проекта ИЛ-402104239 «Разработка технологии получения субстанции для лекарственных препаратов желчегонного действия из местного лекарственного растения бессмертника самаркандского (*Helichrysum maracandicum*), а также создание биологической активной добавки на ее основе».

**Целью исследования** является получение сухого экстракта желчегонного действия из сырья бессмертника самаркандского и разработка технологии биологически активной добавки на его основе в форме капсул.

**Задачи исследования:**

по результатам маркетинговых исследований и анализа литературы научно обосновать актуальность разработки лекарственных средств и БАД на основе местного сырья, обладающего желчегонным действием;

разработать технологию СЭ по результатам изучения факторов, влияющих на высвобождение БАВ, содержащихся в сырье БС, методом математического моделирования экспериментов;

провести оценку качества СЭ БС на основании требований действующего нормативного документа, определить кинетику влагосорбции, аминокислотный и элементный составы, установить сроки годности и условия хранения;

разработать научно-обоснованный состав и технологию БАД в форме капсул на основе СЭ БС;

провести исследования по установлению норм качества и изучению стабильности предлагаемой БАД;

подготовить нормативные документы на СЭ БС и предоставить в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» (ранее ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники») МЗ РУз с целью получения разрешения на производство и применение в медицинской практике;

подготовить и утвердить нормативные документы на БАД в форме капсул.

**В качестве объекта исследования** выбран СЭ БС и биологически активная добавка в форме капсул на его основе.

**Предметом исследования** является разработка технологии получения СЭ желчегонного действия и БАД в форме капсул на его основе, установление норм качества, определение сроков годности и подготовка соответствующих нормативных документов.

**Методы исследования.** При выполнении работы использованы современные технологические, физические, физико-химические, биофармацевтические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые методом математического планирования определены оптимальные условия процесса экстрагирования суммы флавоноидов цветков БС и разработана технология получения СЭ;

впервые определен элементный и аминокислотный состав СЭ БС, доказано, что субстанция обладает высокой биологической ценностью и является ценным источником аминокислот, макро- и микроэлементов;

по результатам определения кинетики влагопоглощения, технологических и структурно-механических свойств СЭ БС был подобран состав и разработана оптимальная технология БАД в форме капсул;

определены качественные и количественные показатели СЭ БС и БАД на его основе, доказано их соответствие требованиям, указанным в нормативных документах;

установлена желчегонная активность и безопасность СЭ БС, экспериментально доказано, что по эффективности он не уступает препарату сравнения «Артишок».

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обоснованы условия хранения и сроки годности СЭ БС и разработанной на его основе БАД в форме капсул;

технология получения СЭ БС апробирована в промышленных условиях, по полученным результатам разработан и утвержден опытно-промышленный регламент;

в результате научных исследований разработаны нормативные документы на СЭ БС, обладающий желчегонным действием.

**Достоверность результатов исследования.** Результаты, полученные в ходе исследований, подтверждены современными физико-химическими (спектрофотометрия, ВЭЖХ, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой), технологическими, биофармацевтическими, фармакологическими исследованиями. Проведенные испытания апробированы в опытно-промышленных условиях.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке оптимального метода получения СЭ БС (*Helichrysum maracandicum* L.), обладающего желчегонным действием, подбором состава и разработкой технологии БАД в форме капсул, а также установлением их норм качества.

Практическая значимость результатов исследования заключается в утверждении опытно-промышленного регламента на полученный СЭ, а также разработке совместно с ООО «MALIKA LABORATORIES» и предоставлении в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» нормативных документов на него с целью внедрения в медицинскую практику; разработке и утверждении Технических условий и Технологической инструкции на производство БАД в форме капсул. Это послужит расширению ассортимента импортозамещающих желчегонных лекарственных средств и БАД.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов, полученных при получении СЭ БС и разработке технологии капсул на его основе:

в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» МЗ РУз представлен проект фармакопейной статьи предприятия на «Экстракт цветков бессмертника самаркандского сухой» (письмо ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» №29/01-431 от 27 марта 2023 года, письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате утверждения данного нормативного документа появится возможность производства эффективного лекарственного средства желчегонного действия;

Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические условия (Ts 25201521-07:2023) и Технологическая инструкция (ТИ 25201521-07:2023) на производство БАД на основе сухого экстракта бессмертника самаркандского. В результате появилась возможность производства БАД в форме капсул в ООО «MAKRO FARM ANDIJAN»;

совместно с ООО «MALIKA LABORATORIES» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на СЭ БС (ОПР 03873/04610617-1097-2023). В результате утверждения данного документа будет предоставлена возможность разработки и регистрации в установленном порядке нормативных документов на желчегонное лекарственное средство;

по результатам доклинических исследований доказана специфическая фармакологическая активность и отсутствие острой токсичности СЭ БС (письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате появилась возможность производства безопасного лекарственного средства с достоверной желчегонной активностью.

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

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени

доктора философии (PhD), в том числе 3 статьи опубликованы в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 111 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

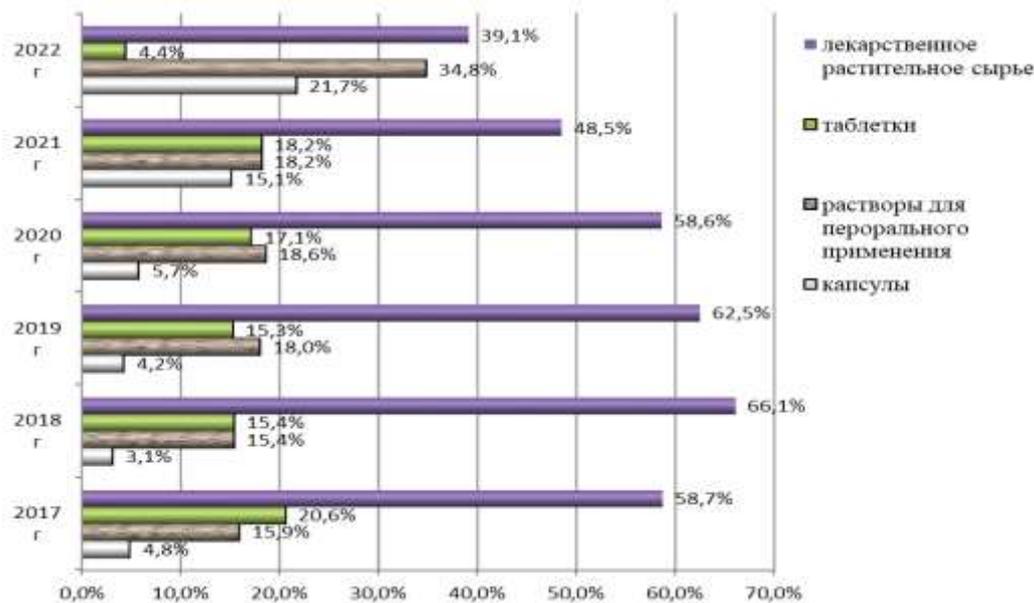
В первой главе диссертации, названной **«Возможности использования лекарственных растений для разработки желчегонных лекарственных средств и биологически активных добавок»** приведены сведения о перспективах использования растений рода Бессмертник (*Helichrysum*) в медицине и фармацевтике, современных способах получения растительных экстрактов, контроле их качества, изучении фармакологического действия, а также лекарственных формах, получаемых на основе данных извлечений. Рассмотрены определение и современная классификация БАД, формы их производства на сегодняшний день и природа основных веществ в их составе.

Также в данной главе приведены результаты анализа ассортимента желчегонных препаратов, зарегистрированных в Государственном Реестре лекарственных средств и медицинских изделий Республики Узбекистан за 2017-2022 гг. В ходе проведенных исследований было рассчитано общее количество зарегистрированных лекарственных средств данной фармакотерапевтической группы, установлена доля по странам-производителям, виду лекарственной формы и природе активного вещества. При этом были рассмотрены как лекарственные средства, производимые на отечественных фармацевтических предприятиях, так и импортируемые из стран СНГ и зарубежных стран.

Согласно приведенным результатам анализа основная часть препаратов данной фармакотерапевтической группы зарегистрирована отечественными производителями: за 6 анализируемых лет – от 72,3% до 81,5%. Количество препаратов, произведенных в странах СНГ, варьировало от 12,3% до 16,7%. Доля желчегонных препаратов зарубежных производителей не превысила 10% за весь анализируемый период.

Однако, несмотря на высокий процент отечественных желчегонных лекарственных средств в Реестре, результаты анализа по виду лекарственной формы (рис.1) показали, что более  $\frac{3}{4}$  данного количества представлены в

виде растительного сырья, что вызывает неудобства приема пациентами. В то же время препараты зарубежных стран и стран СНГ представлены в виде готовых к непосредственному применению твердых и жидких лекарственных форм.



**Рисунок 1. Анализ, зарегистрированных в Республике Узбекистан, желчегонных препаратов в разрезе лекарственных форм.**

Вышеизложенное свидетельствует о целесообразности проведения исследований по разработке и внедрению в производство препаратов желчегонного действия на основе широко используемого растительного сырья в удобной для приёма пациента и востребованной лекарственной форме, которая также будет обеспечивать сохранность качества в течение указанного срока годности.

Во второй главе диссертации, названной «**Разработка технологии сухого экстракта бессмертника самаркандского (*Helichrysum maracandicum* Popov ex Kirp.)**», приводятся результаты исследований по научно обоснованному подбору условий экстракции цветков БС с использованием метода математического планирования эксперимента, установлению норм качества полученного СЭ, изучению степени его гигроскопичности, а также элементного и аминокислотного состава.

При разработке технологии СЭ БС было использовано сырье, отвечающее требованиям ФСП 42 Уз 20841919-2308-2018. Извлечение получали методом циркуляционной экстракции, который широко применяется на локальных фармацевтических предприятиях.

Исходя из особенностей технологии получения СЭ, нами был использован четырехфакторный план эксперимента на основе 5х5 греко-латинского квадрата. Выходным параметром служило процентное содержание суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид в полученном продукте. Переменные факторы и их уровни, использованные в экспериментах, приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Факторы, используемые в эксперименте, и их уровни**

Фактор и его уровни	Значение фактора	Фактор и его уровни	Значение фактора
<i>Степень измельченности сырья (фактор А)</i>		<i>Концентрация этанола (фактор В)</i>	
a <sub>1</sub>	2-4 мм	b <sub>1</sub>	50%
a <sub>2</sub>	5-7 мм	b <sub>2</sub>	60%
a <sub>3</sub>	8-10 мм	b <sub>3</sub>	70%
a <sub>4</sub>	11-13 мм	b <sub>4</sub>	80%
a <sub>5</sub>	неизмельч. сырье	b <sub>5</sub>	90%
<i>Гидромодуль (фактор С)</i>		<i>Время замачивания сырья (фактор D)</i>	
c <sub>1</sub>	1:5	d <sub>1</sub>	3 час
c <sub>2</sub>	1:10	d <sub>2</sub>	6 час
c <sub>3</sub>	1:15	d <sub>3</sub>	9 час
c <sub>4</sub>	1:20	d <sub>4</sub>	12 час
c <sub>5</sub>	1:25	d <sub>5</sub>	15 час

Табличное значение критерия Кохрена ( $f_1=2$ ;  $f=25$ ) равно 0,22, было больше значения, рассчитанного в ходе проведения эксперимента (0,0864), что подтверждает равнозначность опытов.

Дальнейшие расчеты, проведенные при помощи множественного рангового критерия Дункана, позволили установить, что уровни фактора А (степень измельченности) по влиянию на отклик можно расположить в следующий ряд:  $a_1=a_2>a_3>a_4>a_5$ ; фактор В (концентрация этанола) -  $b_1=b_2=b_3>b_5>b_4$ ; фактор С (гидромодуль) -  $c_1=c_2=c_3>c_4>c_5$ ; фактор D (время замачивания сырья) -  $d_4=d_3=d_5>d_2>d_1$ . Эстрагирование в условиях, установленных методом математического планирования эксперимента, позволило получить экстракт с содержанием суммы флавоноидов 28,02% в пересчете на изосалипурпозид.

В качестве дополнительной стадии экстрагирования изучено влияние ультразвукового воздействия на высвобождение изосалипурпозида (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание изосалипурпозида в извлечении в зависимости от длительности воздействия ультразвука**

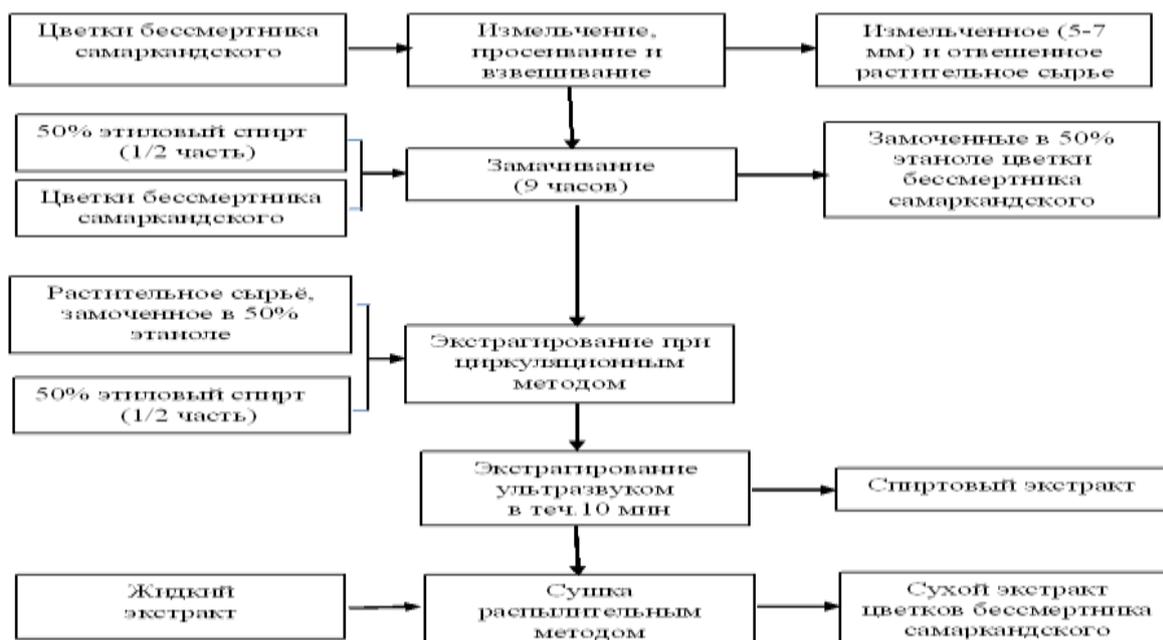
Определяемый показатель	Длительность воздействия ультразвука			
	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин
Выход изосалипурпозида, %	30,16	31,38	31,52	31,70

Полученные результаты послужили основанием для включения в процесс экстракции стадии ультразвукового воздействия в течение 10 мин.

На основании проведенных исследований предложена следующая технология получения сухого экстракта цветков БС: сырье, измельченное до размеров 5-7 мм, замачивается половинным количеством 50% этилового спирта (гидромодуль 1:5) до образования «зеркальной поверхности» и оставляется на 9 часов. По истечении данного времени к замоченным цветкам БС добавляется оставшееся количество экстрагента и масса загружается в экстрактор. Проводится циркуляционная экстракция в

экстракторе «Ruian Xuanli Machinery Tank» с последующим воздействием ультразвука в течение 10 минут. После завершения экстракции жидкий экстракт сливается, пропуская через фильтр, и оставляется на сутки для отстаивания. Далее жидкий экстракт повторно фильтруется, сгущается и сушится методом распылительной сушки до остаточной влажности 5%.

Технологическая схема получения СЭ БС представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2. Технологическая схема получения СЭ БС**

Разработанная технология получения СЭ БС апробирована в промышленных условиях на производственной базе ООО «MALIKA LABORATORIES». На основании этого утвержден опытно-промышленный регламент на его производство (ОПР 03873/04610617-1097-2023).

Оценку качества СЭ проводили согласно требованиям фармакопейных статей: «Экстракты» (ГФ XIV, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9<sup>th</sup> edition). Полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты определения качественных характеристик СЭ БС**

№	Определяемый показатель	Нормативы по НД	Результаты
1	Внешний вид	аморфный гигроскопичный порошок светло-коричн. цвета с характерным травянистым запахом и своеобразным пряным, горьким вкусом	соот-ет
2	Подлинность	К 1-2 мл водного раствора экстракта добавляют порошок магния и несколько капель раствора концентрированной хлористоводородной кислоты, должно появиться красное окрашивание	соот-ет
3	Потеря в массе при высушивании	Не более 5%	4,27%
4	Тяжелые металлы	Содержание не должно превышать регламентированные нормы (ГФ XIV и ВОЗ)	соот-ет

5	Микробиологическая чистота	В 1 г СЭ допускается наличие общего числа аэробных микроорганизмов – не более $10^4$ КОЕ, дрожжевых и плесневых грибов – не более $10^2$ КОЕ, энтеробактерий, устойчивых к желчи, не более $10^2$ КОЕ, при отсутствии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> . В 25 г СЭ должны отсутствовать бактерии рода <i>Salmonella</i>	соот-ет
6	Количественное содержание	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид должно быть не менее 25%	31,38%

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о соответствии изучаемых показателей качества СЭ БС требованиям, приведенным в нормативных документах.

Исследование элементного состава СЭ проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой ICP MS. Установлено наличие 38 элементов: 8 из которых входят в группу эссенциальных (жизненно необходимых) - (Co, Cr, Cu, Fe, Li, Mn, Se, Zn, Mo) и 5 - условно эссенциальных (Li, V, Ni, B, As).

Была произведена классификация (Полянская, 2005) выявленных элементов по количественному содержанию в объекте. Выявлено 2 макроэлемента (K=25000 мкг/г, Ca=15000 мкг/г), 9 миллиэлементов (P=3500,00 мкг/г, Mg=3500,00 мкг/г, Na=1300,00 мкг/г, Al=540,00 мкг/г, Fe=230,00 мкг/г, B=170,00 мкг/г, Mn=55,00 мкг/г, Zn=41,00 мкг/г, Cu=12,00 мкг/г), 25 микроэлементов (Ba=7,5 мкг/г, Cr=5,00 мкг/г, Ni=4,60 мкг/г, Ga=3,70 мкг/г, V=2,00 мкг/г, Li=1,60 мкг/г, Mo=0,95 мкг/г, Sr=0,91 мкг/г, Pb=0,55 мкг/г, Sc=0,53 мкг/г, Zr=0,41 мкг/г, Ag=0,35 мкг/г, Co=0,35 мкг/г, As=0,28 мкг/г, Ti=0,25 мкг/г, Tl=0,13 мкг/г, Se=0,12 мкг/г, Rb=0,11 мкг/г, Y=0,11 мкг/г, Sn=0,094 мкг/г, Sb=0,065 мкг/г, Cs=0,064 мкг/г, Be=0,012 мкг/г, Pt<0,05 мкг/г, Au<0,05 мкг/г) и 2 наноэлемента (In=Cd<0,01 мкг/г).

Сравнительный анализ фактического содержания тяжелых металлов и мышьяка в СЭ БС, а также их нормы согласно требованиям действующей нормативной документации (табл.4) свидетельствуют о полном соответствии анализируемого экстракта по данным показателям требованиям ГФ XIV и ВОЗ.

Таблица 4

#### Содержание тяжелых металлов и мышьяка в СЭ БС

Элемент	Норма по ГФ XIV, мкг/г	Норма по требованиям ВОЗ, мкг/г	Фактическое содержание, мкг/г
Свинец, Pb	6,0	10,0	0,55
Кадмий, Cd	1,0	0,3	<0,01
Ртуть, Hg	0,1	-	отсутствует
Мышьяк, As	0,5	1,0	0,28

Определение аминокислотного состава СЭ проводили выделением свободных аминокислот с дальнейшим синтезом фенилтиокарбамил производных свободных аминокислот по методу Steven A., Cohen Daviel J. Идентификацию фенилтиокарбамил производных аминокислот осуществляли методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent Technologies 1200 с

DAD-детектором, колонка 75x4,6 mm Discovery HS C<sub>18</sub>. Раствор А: натрий ацетатный буфер (рН 6,4), раствор В: ацетонитрил. Скорость потока (растворов А и В) 1,2 мл/мин, детекция - 269 нм. Градиент %В/мин: 1-6%/0-2.5 мин; 6-30%/2.51-40 мин; 30-60%/40,1-45 мин; 60-60%/45,1-50 мин; 60-0%/50,1-55 мин.

В анализируемом СЭ установлено наличие 20 аминокислот, десять из которых являются незаменимыми. Суммарное количество аминокислот составило 6753,13 мкг/г, из которых 29,19% приходится на незаменимые аминокислоты, и, соответственно, 70,81% - на заменимые. Среди заменимых в большом количестве содержатся цистеин (990,05 мкг/г), глутаминовая кислота (888,45 мкг/г), пролин (694,46 мкг/г). Из незаменимых лидирующие позиции занимают треонин (509,19 мкг/г), лизин (340,34 мкг/г), аргинин (298,85 мкг/г), гистидин (298,82 мкг/г).

Вышеприведенные данные свидетельствуют о высокой биологической ценности СЭ: его можно рассматривать как ценный источник аминокислот, макро- и микроэлементов.

Доклинические исследования СЭ БС были проведены на базе научно-исследовательского отдела ООО «Dori vositalarini standartlash ilmiy Markazi». Полученные результаты подтверждают наличие у анализируемого экстракта выраженного желчегонного действия и отсутствие острой токсичности.

На основании результатов проведенных исследований разработана ФСП на СЭ БС, которая в настоящее время находится на рассмотрении в Государственном учреждении «Центр безопасности фармацевтической продукции» МЗ РУз.

Третья глава диссертации, названная **«Разработка биологически активной добавки на основе сухого экстракта бессмертника самаркандского»**, посвящена научно-обоснованному подбору состава и разработке технологии БАД в форме капсул, а также установлению соответствия показателей качества требованиям действующей нормативной документации.

Начальные исследования были направлены на изучение структурно-механических и технологических показателей СЭ БС, которые необходимы для обоснования подбора вида и количества вспомогательных веществ, а также разработки технологического процесса.

*Изучение структурно-механических показателей СЭ.* Результаты микрофотографий, представленных на рис. 3, позволяют утверждать, что частицы СЭ БС представлены кристаллитами, ширина отдельных частиц варьирует от 0,49 до 5,67 мкм, а длина - от 2,08 до 11,46 мкм. Отношение средней длины частиц к их средней ширине составляет менее, чем 3:1, т.е. они имеют пластинчатую форму и являются анизодиаметрическими.

*Определение технологических показателей СЭ БС* проводили согласно методикам, приведенным в ГФ РУз I изд. и ГФ XIV изд. (РФ). Неравномерное распределение частиц субстанции по фракциям, относящее ее к категории «среднемелких порошков», способность к образованию

конгломератов, неудовлетворительные значения сыпучести как с вибровстряхиванием, так и без ( $0,39 \pm 0,09 \cdot 10^{-3}$  кг/с и  $1,08 \pm 0,16 \cdot 10^{-3}$  кг/с, соответственно), завышенное значение угла естественного откоса ( $53 \pm 3,1$  градуса) и т.п. свидетельствует о необходимости введения комплекса вспомогательных веществ и использования метода влажного гранулирования при разработке технологии БАД в форме капсул.



**Рисунок 3. Микрофотография образца СЭ БС: увеличение в 70 (а), 140 (б) и 280 (в) раз, соответственно.**

Согласно рекомендациям фармакологов доза СЭ при разработке БАД была выбрана равной 0,2 г. Исходя из значения насыпной плотности, было установлено, что оптимально использование желатиновых капсул №1.

Нами были апробированы более 20 составов для БАД в форме капсул. В табл. 5 приведены прописи, технологические свойства капсулируемых масс которых, при анализе имели наиболее удовлетворительные значения.

Таблица 5

**Результаты изучения технологических показателей капсулируемой массы СЭ БС**

№	Прописи	Технологические свойства капсулируемых масс					ост. влаж., %
		сыпучесть, $10^{-3}$ кг/с	насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>	угол ест. откоса, град	распадаемость, мин	фракции разм. 0,2-0,5 мм, %	
1	СЭ БС 200 мг МКЦ -70 мг Na крахмал глик. 27 мг Магния стеарат 3 мг 70% этил. спирт	$6,43 \pm 0,85$	$561,27 \pm 20,46$	$46,3 \pm 1,9$	$7,35 \pm 0,45$	$85,24 \pm 3,72$	$3,9 \pm 0,4$
2	СЭ БС 200 мг МКЦ – 50 мг Крахмал – 47 мг Магния стеарат 3 мг 90% этил. спирт	$5,94 \pm 0,68$	$503,21 \pm 17,58$	$48,1 \pm 1,7$	$8,05 \pm 1,10$	$78,40 \pm 3,76$	$4,1 \pm 0,4$
3	СЭ БС 200 мг Лактоза 65 мг Na крахмал глик. 32 мг Магния стеарат 3 мг 90% этил. спирт	$7,29 \pm 0,48$	$730,29 \pm 21,48$	$33,2 \pm 1,2$	$3,25 \pm 0,25$	$87,60 \pm 2,53$	$3,4 \pm 0,3$
4	СЭ БС 200 мг Лактоза 52 мг Кальция карбонат 10 мг Крахмал 35 мг Магния стеарат 3 мг 70% этил. спирт	$7,85 \pm 0,38$	$766,14 \pm 22,04$	$31,1 \pm 1,5$	$4,15 \pm 0,40$	$91,31 \pm 2,26$	$3,2 \pm 0,4$

5	СЭ БС 200 мг Лактоза 97 мг Магния стеарат 3 мг 90% этил. спирт	6,31± 0,57	624,71± 18,92	35,2±1,5	5,10±0,35	79,08±1,48	2,9±0,3
6	СЭ БС 200 мг Аэросил 25 мг На крахмал глик. 72 мг Магния стеарат 3 мг 70% этил. спирт	5,72± 0,64	463,81± 20,72	42,6±1,3	6,05±0,55	73,27±2,86	2,2±0,3
7	СЭ БС 200 мг Аэросил 40 мг Крахмал 57 мг Магния стеарат 3 мг 90% этил. спирт	5,34± 0,42	419,06± 14,43	43,8±1,7	6,40±0,45	70,19±2,67	2,4±0,2

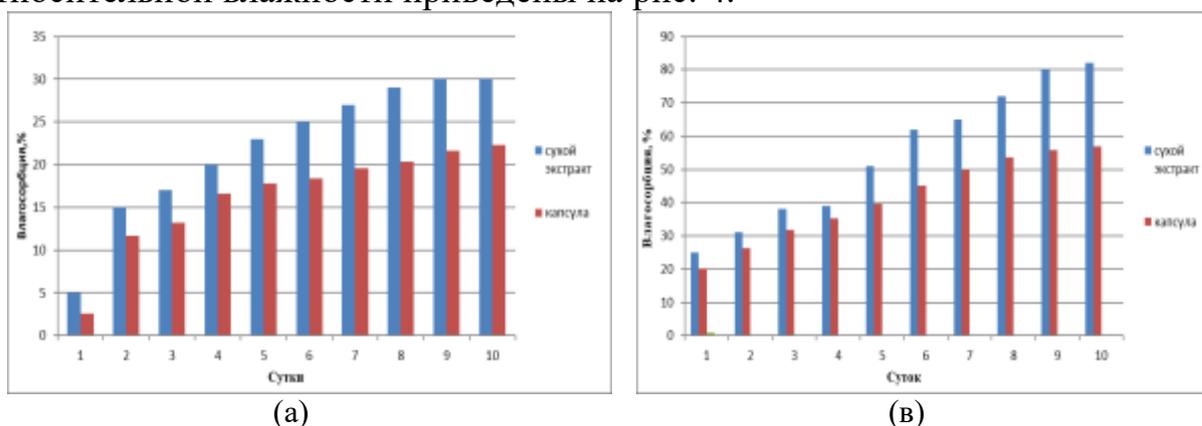
Результаты изучения технологических показателей капсулируемых масс показало, что наиболее оптимальным является использование в качестве наполнителей смеси лактозы и кальция карбоната, в качестве дезинтегратора - крахмала и в качестве антифрикционного вещества – магния стеарата (состав 4).

*Технология получения капсул, содержащих СЭ БС:* просеивали через сито с диаметром отверстий 150 мкм и отвешивали требуемое количество СЭ, лактозы, кальция карбоната, крахмала и магния стеарата. По общим правилам приготовления порошков смешивали СЭ, лактозу, крахмал и кальция карбонат до получения однородной массы. При постоянном перемешивании увлажняли 70% этиловым спиртом. Приготовленную массу высушивали в сушильном шкафу при температуре 40-50 °С до содержания остаточной влаги 10-15%. Затем массу гранулировали методом протирания и продолжали высушивание в сушильном шкафу до достижения значения оптимальной остаточной влажности (2-3%). Полученную массу опудривали магния стеаратом, далее фасовали в капсулы номер 1 по 0,3 г.

*Сравнительное изучение влагосорбционных свойств СЭ и капсулируемой массы.* По результатам анализа у СЭ отмечена высокая степень гигроскопичности: так, при влажности окружающей среды, равной 58%, образец экстракта потерял свойство сыпучести ко 2-му дню исследований, а при относительной влажности 79% и 90% - к концу первых суток, сорбировав от 9,6% до 19,3% влаги, при этом образец, содержащийся в эксикаторе с максимальной влажностью (100%) не только потерял свойство сыпучести, но и превратился в тягучую массу, поглотив 25,3% влаги. Аналогичного состояния образцы в других эксикаторах достигли ко 2-му (90% относительная влажность), 5-му (79% относительная влажность) и 6-му дню исследования (58% относительная влажность) (рис. 4).

Учитывая данное обстоятельство, при разработке состава капсулируемой массы был использован комплекс вспомогательных веществ, позволяющих уменьшить влагосорбционные свойства субстанции. По результатам сравнительного изучения выявлено, что влагосорбционные свойства капсулируемой массы снизились в 1,39 раз (58% относительная влажность), 1,37 раз (79% относительная влажность), 1,40 раз (90%

относительная влажность) и 1,44 раза (100% относительная влажность) по сравнению с аналогичными данными СЭ БС. Данные при 58% и 100% относительной влажности приведены на рис. 4.



**Рисунок 4. Результаты сравнительного изучения влагосорбционной активности СЭ БС и капсулируемой массы на его основе при 58% (а) и 100% (в) относительной влажности**

Также было проведено сравнительное изучение технологических показателей СЭ и капсулируемой массы на его основе (табл.6).

Таблица 6

**Результаты сравнительного изучения технологических показателей СЭ БС и капсулируемой массы**

Изучаемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты	
		СЭ	капсул. массы
Фракционный состав:	%		
+1000 мкм		0,60	0,39
-1000 мкм + 500 мкм		1,15	3,11
- 500 мкм +355 мкм		2,47	34,78
- 355 мкм – 250 мкм		26,08	31,16
- 250 мкм + 180 мкм		41,92	25,37
-180 мкм + 63 мкм		21,16	4,45
- 63 мкм		6,62	0,74
Сыпучесть без вибровстряхивания	10 <sup>-3</sup> кг/с	0,39±0,09	6,23±0,46
Сыпучесть с вибровстряхиванием	10 <sup>-3</sup> кг/с	1,08±0,16	7,85±0,38
Насыпной объем до уплотнения	см <sup>3</sup>	50,16±2,14	43,24±2,51
Насыпной объем после уплотнения	см <sup>3</sup>	41,08±1,92	32,69±2,18
Насыпная плотность до уплотнения	кг/м <sup>3</sup>	496,1±22,6	593,37±19,60
Насыпная плотность после уплотнения	кг/м <sup>3</sup>	605,3±19,2	766,14±22,04
Угол естественного откоса	градус	53±3,1	31,1±1,5
Коэффициент прессуемости	%	18,4±0,1	25,6±1,8
Остаточная влажность	%	3,92 ±0,27	3,2±0,4

Согласно полученным результатам, у капсулируемой массы наблюдается значительное укрупнение частиц в сравнении с СЭ: > 90% от общей массы составляют частицы размером от 180 до 500 мкм. Среднемассовый размер частиц капсулируемой массы также увеличился в 1,5 раза и составил 330,59 мкм. Сыпучесть капсулируемой массы значительно улучшилась и составила  $6,23 \pm 0,46 \cdot 10^{-3}$  кг/с (без вибровстряхивания) и  $7,85 \pm 0,38 \cdot 10^{-3}$  кг/с (с вибровстряхиванием), что в 16,0 и 7,3 раза больше, чем

у субстанции. Соответственно, на 22 градуса снизился угол естественного откоса и составил  $31,1 \pm 1,5$  градусов. Такой показатель как насыпная плотность также имел удовлетворительное значение: в сравнении с субстанцией он увеличился в 1,19 раз (до уплотнения) и 1,27 раз (после уплотнения). Соответственно, снизились показания насыпного объема с  $50,16 \pm 2,14 \text{ см}^3$  до  $43,24 \pm 2,51 \text{ см}^3$  (до уплотнения) и с  $41,08 \pm 1,92 \text{ см}^3$  до  $32,69 \pm 2,18 \text{ см}^3$  (после уплотнения), что повлекло за собой возрастание значения коэффициента прессуемости в 1,39 раз.

Таким образом, снижение влагосорбционной способности и значительное улучшение технологических показателей капсулируемой массы в сравнении с СЭ подтверждают научно-обоснованный подход к подбору состава и разработке технологии капсул на основе данного экстракта.

Был проведен контроль качества капсул. Для БАД не регламентируется количественное содержание БАВ, однако нами было решено провести и эти исследования. Согласно полученным результатам анализируемые капсулы №1 имеют содержимое светло-коричневого цвета, которое дает положительную реакцию на флавоноиды (цветная реакция с порошком магния и р-ром конц. HCl). Средняя масса капсул составила 0,368 г при норме 0,347-0,403 г, а отклонение не превысило регламентированные 7,5% ( $\pm 0,80\%$ ). Средняя масса инкапсулированной массы также находилась в допустимых пределах и составила  $0,294 \text{ г} \pm 2\%$ . Время распадаемости капсул составило 8 мин 10 сек. Сумма флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид составила 26,67%, при норме не менее 25%. Таким образом, капсулы на основе СЭ БС по показателям качества соответствуют требованиям предъявляемым ГФ РУз I и ГФ XIV (РФ).

В четвертой главе диссертации, названной **«Установление сроков годности сухого экстракта бессмертника самаркандского и БАД на его основе»** приведены исследования по изучению стабильности СЭ и БАД в форме капсул. Данные эксперименты проведены методом долгосрочных исследований в различных тароупаковочных материалах (3 вида для СЭ БС, 2 – для БАД). Установлено, что все виды тароупаковочных материалов позволяют сохранить постоянство качественных и количественных показателей СЭ БС и БАД в форме капсул в течение 2 лет.

На основании полученных данных совместно с ООО «МАКРО FARM ANDIJAN» разработаны и утверждены Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан Технические условия (Ts 25201521-07:2023) и Технологическая инструкция (ТИ 25201521-07:2023) по производству БАД «Холенорм» на основе СЭ БС.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Результаты маркетинговых исследований фармацевтического рынка Узбекистана показали, что в отличие от зарубежных фармацевтических производителей, выпускающих желчегонные препараты в удобной для приема лекарственной форме, отечественные производители ограничиваются

сбором и фасовкой лекарственного растительного сырья. Это в свою очередь подтверждает целесообразность разработки и внедрения в отечественное производство препаратов данной фармакотерапевтической группы в рациональной и востребованной лекарственной форме.

2. Применение четырехфакторного плана эксперимента на основе 5x5 греко-латинского квадрата позволило установить, что наиболее полный выход суммы флавоноидов (в пересчете на изосалипурпозид) в СЭ БС наблюдался при следующих показателях факторов: измельченность сырья - 5-7 мм, экстрагент - 50% этиловый спирт, гидромодуль 1:5, время замачивания сырья - 9 час, воздействие ультразвука - 10 мин. Технология получения экстракта, разработанная на основе полученных результатов, успешно апробирована в промышленных условиях на базе ООО «MALIKA LABORATORIES».

3. Доказано соответствие показателей качества СЭ БС требованиям фармакопейных статей: «Экстракты» (ГФ XIV, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9<sup>th</sup> edition). Для количественного содержания суммы флавоноидов (в пересчете на изосалипурпозид) в экстракте установлена норма не < 25%.

Также установлено наличие 38 микро- и макроэлементов, из которых восемь являются эссенциальными и пять - условно эссенциальными. При этом содержание мышьяка и тяжелых металлов соответствовало требованиям ГФ XIV и ВОЗ. Аминокислотный анализ показал наличие в СЭ БС 20 аминокислот ( $\Sigma$  6753,134 мкг/г), 10 из которых являются незаменимыми.

4. Научно обоснован подбор состава и предложена технология для БАД, содержащей СЭ БС. Доказано, что введение в капсулируемую массу в качестве наполнителей комбинации лактозы и кальция карбоната, а также дезинтегратора – крахмала позволило снизить влагосорбционную способность субстанции в 1,39 раз (58% относительная влажность). Установлено, что по всем показателям качества анализируемые капсулы соответствовали требованиям ГФ РУз I и ГФ XIV.

5. Доклинические фармакологические исследования СЭ БС, проведенные в ООО «Dori vositalarini standartlash ilmiy Markazi», подтвердили наличие достоверной желчегонной активности и отсутствие острой токсичности. Для СЭ БС и капсул на его основе установлен срок годности равный 2 годам во всех видах предложенных тароупаковочных материалов.

6. Разработан и представлен на рассмотрение в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» МЗ РУз проект Фармакопейной статьи предприятия на СЭ БС для получения разрешения на применение в медицинской практике.

Технические условия на биологически активную добавку «Холенорм» (Тс 25201521-07:2023) и Технологическая инструкция по ее производству (ТИ 25201521-07:2023) утверждены Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан.

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

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**SADIKOVA RANOKHON KARIMOVNA**

**OBTAINING DRY EXTRACT OF SAMARKAND IMMORTELLE AND  
DEVELOPMENT OF CAPSULE TECHNOLOGY BASED ON IT**

**15.00.01 – drugs 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 registered by the Supreme attestation commission at the Ministry of higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2022.1.PhD/Far88

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:** **Karieva Ekut Saidkarimovna**  
doctor of pharmaceutical sciences, professor

**Official opponents:** **Tukhtaev Khakim Rakhmanovich**  
doctor of pharmaceutical sciences, professor

**Khalilov Ravshanjon Muratjanovich**  
doctor of technical sciences, leading researcher

**Leading organization:** **Tashkent institute of chemical technology**

Defense will take place on «6» march 2024 at 15<sup>00</sup> 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 (№53). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «19» february 2024.  
(Protocol at the register № 53 dated «19» february 2024)



**K.S.Rizaev**  
Chairman of Scientific council on conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

**N.S.Normakhamatov**  
Acting scientific secretary of Scientific council on conferment of scientific degrees, D.Ch.Sc., senior research associate

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

## **INTRODUCTION (dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD))**

**The aim of the study** is to obtain a dry extract of choleric action from Samarkand immortelle raw materials and to develop the technology of a dietary supplement based on it in the form of capsules.

**The object of the study** was dry extract of Samarkand immortelle and a dietary supplement in the form of capsules based on it.

**The scientific novelty of the study** is as follows:

for the first time, using the method of mathematical planning, the optimal conditions for the extracting process of total flavonoids of Samarkand immortelle flowers have been determined and a technology for obtaining dry extract has been developed;

for the first time the elemental and amino acid composition of the dry extract of Samarkand immortelle was determined, it was proven that the substance has high biological value and is a valuable source of amino acids, macro- and microelements;

based on the results of determining the kinetics of moisture absorption, technological and structural-mechanical properties of the dry extract of the Samarkand immortelle, the composition was selected and the optimal technology of a biological active additive in the form of capsules was developed;

the qualitative and quantitative indicators of the dry extract of the Samarkand immortelle and the biologically active additive based on it were determined, their compliance with the requirements specified in the regulatory documents was proven;

The choleric activity and safety of the dry extract of Samarkand immortelle have been established; it has been experimentally proven that it is not inferior in effectiveness to the comparison drug "Artichoke".

**Implementation of research results.** Based on the results obtained during the production of dry extract of Samarkand immortelle and the development of capsule technology based on it:

the State institution "The center for Pharmaceutical Products safety" of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan presented a draft pharmacopoeial monograph of the enterprise for "Dry extract of Samarkand immortelle flowers" (letter from the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" No. 29/01-431 dated March 27, 2023, letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result of the approval of this regulatory document, it will be possible to produce an effective choleric drug;

the Committee for Sanitary-Epidemiological Welfare and Public Health of the Republic of Uzbekistan approved the Technical Specifications (Ts 25201521-07:2023) and Technological Instructions (TI 25201521-07:2023) for the production of dietary supplements based on dry extract of Samarkand immortelle.

As a result, it became possible to produce dietary supplements in the form of capsules at “MAKRO FARM ANDIJAN” LLC;

together with “MALIKA LABORATORIES” LLC, a pilot industrial regulation for dry extract of Samarkand immortelle have been developed and approved (PIR 03873/04610617-1097-2023). As a result of the approval of this document, it will be possible to develop and register in the prescribed manner regulatory documents for a choleric drug;

based on the results of preclinical studies, the specific pharmacological activity and absence of acute toxicity of Samarkand immortelle dry extract has been proven (letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result, it became possible to produce a safe drug with reliable choleric activity.

**Structure and volume of the dissertation.** The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 111 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть, I part)**

1. Karieva E.S., Sadikova R.K., Nuridullaeva K.N. Perspectives of immortality (*Helichrysum*) in modern medicine and pharmacy //International journal of pharmaceutical research.- 2020. - Vol.12. - Issue 4. - P.642-647 (ISSN: 0975-2366; Scopus=0,8).
2. Садикова Р.К., Кариева Ё.С., Нуридуллаева К.Н., Саидов Р.Р. Изучение структурно-механических показателей сухого экстракта бессмертника самаркандского (*Helichrysum Maracandicum*) //Инфекция, иммунитет, фармакология.-2021.-№.5-С.187-192 (15.00.00., №6).
3. Sadikova R.K., Karieva E.S., Karimov O.U., Nuridullaeva K.N. Establishing the shelf life and storage conditions of the dry extract of the samarkand immortelle //Theoretical and Applied Science.-2021.-Vol.101.- Issue 04.-P. 387-392 (ISSN: 2409-0085; SJIF=7,184).
4. Садикова Р.К., Кариева Ё.С., Туляганов Р.Т. Изучение специфической активности и безвредности сухого экстракта бессмертника самаркандского //Фармацевтический журнал.- 2022.-№3.-С.80-83 (15.00.00. №2).
5. Садикова Р.К., Кариева Ё.С., Саидова М.Я. Анализ локального рынка желчегонных лекарственных средств //Фармацевтический журнал.- 2022.- №3.-С.12-19 (15.00.00. №2).
6. Кариева Ё.С., Садикова Р.К., Каримов О.У., Максудова Ф.Х. Изучение аминокислотного и элементного состава сухого экстракта бессмертника самаркандского // Фармация.- 2022.- № 8.-С.40-47 (15.00.00., №8).

**II бўлим (II часть, II part)**

7. Садикова Р.К., Кариева Ё.С. Анализ ассортимента желчегонных лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Узбекистан //Сборник статей по материалам LXXIII международной научно-практической конференции.-Москва.-2020.-С.107-112.
8. Садикова Р.К., Кариева Ё.С. Тенденции развития фармацевтического рынка желчегонных лекарственных средств Республики Узбекистан //Сборник статей по материалам CLXVI международной научно-практической конференции.-Москва.-2020.-С. 202-206.
9. Садикова Р.К., Кариева Е.С., Нуридуллаева К.Н. Оценка качества сухого экстракта бессмертника самаркандского (*Helichrysum Maracandicum*) // Сборник IV международной научно-практической конференции.-Ташкент.-2021.-С.93-94.
10. Садикова Р.К., Кариева Е.С. Изучение факторов, влияющих на гигроскопичность сухого экстракта бессмертника самаркандского

//Сборник статей по материалам XI международной научно-практической конференции.-Санкт-Петербург.-2021.-С.223-226.

- 11.Sadikova R.K., Karieva E.S. Research in the development of the dry extract of helichrysum maracandicum //Scientific conference of young scientists.-Tashkent.-2022.-P.60.
- 12.Садикова Р.К., Кариева Ё.С. Изучение влагосорбционных свойств капсулируемой массы на основе сухого экстракта бессмертника самаркандского // Национальные исследования Узбекистана: серия конференций: часть-19.- Ташкент.- 2022.-С.14-15.
- 13.Садикова Р.К., Кариева Ё.С. Определение содержания суммы флавоноидов сухого экстракта бессмертника самаркандского //Сборник V международной научно-практической конференции. - Ташкент.-2022.-С.193.

Автореферат « \_\_\_\_\_ » журналі  
тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги  
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 2,5. Адади 100 дона. Буюртма № 8/24.

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