

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

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

SAFAROVA DIYORA TOLIBOVNA

**GIPOTENZIV TA'SIRGA EGA QURUQ EKSTRAKT OLISH VA UNING
ASOSIDA KAPSULA TEXNOLOGIYASINI ISHLAB CHIQISH**

15.00.01 – dori texnologiyasi

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

Toshkent – 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the abstract of philosophy dissertation (PhD)

Safarova Diyora Tolibovna

Gipotenziv ta'sirga ega quruq ekstrakt olish va uning asosida kapsula
texnologiyasini ishlab chiqish 3

Сафарова Диёра Толибовна

Получение сухого экстракта гипотензивного действия и разработка
технологии капсул на его основе..... 21

Safarova Diyora Tolibovna

Obtaining a dry extract of hypotensive action and developing capsule
technology based on it..... 39

E'lon qilinadigan ishlar ro'yxati

Список опубликованных работ
List of published works 43

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

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

SAFAROVA DIYORA TOLIBOVNA

**GIPOTENZIV TA'SIRGA EGA QURUQ EKSTRAKT OLISH VA UNING
ASOSIDA KAPSULA TEXNOLOGIYASINI ISHLAB CHIQISH**

15.00.01 – dori texnologiyasi

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

Toshkent – 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2023.4.PhD/Far74 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya Toshkent farmatsevtika institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) ilmiy kengash veb-sahifasi (www.pharmi.uz) va «ZiyoNet» Axborot ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Maksudova Firusa Xurshidovna
farmatsevtika fanlar doktori, dotsent.

Rasmiy opponentlar:

Nazarova Zarifa Alimjanovna
farmatsevtika fanlari doktori, professor.

Xalilov Ravshanjon Muratjanovich
texnika fanlari doktori, katta ilmiy xodim.

Yetakchi tashkilot:

O'zR SSV huzuridagi «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi markazi» Davlat muassasasi.

Dissertatsiya himoyasi Toshkent farmatsevtika instituti huzuridagi DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 raqamli ilmiy kengashning 2024-yil «29» oktabr soat 15⁰⁰ dagi majlisida bo'lib o'tadi. (Manzil: 100015, Toshkent sh., Mirobod tumani, Oybek ko'chasi, 45-uy. Tel.: (+99871) 256-37-38; faks: (+99871) 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz.

Dissertatsiya bilan Toshkent farmatsevtika instituti axborot-resurs markazida tanishish mumkin (62 raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 100015, Toshkent sh., Mirobod tumani, Oybek ko'chasi, 45-uy. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Dissertatsiya avtoreferati 2024-yil «15» oktabr kuni tarqatildi.
(2024 yil «15» oktabr dagi 62 raqamli reyestr bayonnomasi).



K.S. Rizayev

Ilmiy darajalar beruvchi
ilmiy kengash raisi, t.f.d.

Y.S. Kariyeva

Ilmiy darajalar beruvchi
ilmiy kengash ilmiy kotibi, f.f.d., professor

F.F. Urmanova

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

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti bilan hamkorlikda o‘tkazilgan tadqiqotda, so‘nggi 40 yil mobaynida, dunyo bo‘yicha yuqori qon bosimidan aziyat chekuvchi insonlar soni qariyb ikki martaga ortib, 1,1 mlrd. kishiga yetgan. Bunda statistik ma‘lumotlarga ko‘ra 80% bemorlar o‘simlik xomashyosidan olingan tinchlantiruvchi va gipotenziv ta‘sirga ega dori vositalarni qabul qiladilar. Shuning uchun, ushbu kasallikni davolashda qo‘llaniladigan mahalliy dorivor o‘simlik xomashyosi asosida yangi, gipotenziv dori vositalari texnologiyalarini ishlab chiqish, ularning sifat nazoratini amalga oshirish, farmakologik faolligi va bezararligini aniqlash hamda tibbiyot amaliyotiga tatbiq etish muhim ahamiyat kasb etadi.

Jahonda farmatsevtika amaliyotida dorivor o‘simliklar xomashyolari asosida tinchlantiruvchi va gipotenziv ta‘sirga ega zamonaviy dori vositalari, biologik faol qo‘shimchalar assortimentini kengaytirish, ularni yuqori turuvchi tashkilotlarda qayd etish uchun me‘yoriy hujjatlarni rasmiylashtirish, olingan mahsulotlarni ishlab chiqarishni korxonalar amaliyotiga tatbiq etish bo‘yicha ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu borada o‘simlik tabiatiga ega original murakkab tarkibli dori vositalar tarkibi va texnologiyasini ilmiy asoslash, sifat me‘yorlarini xalqaro talablarga muvofiq belgilash, terapevtik samaradorligi, bezararligi hamda turg‘unligini ta‘minlashga qaratilgan tadqiqotlarga alohida e‘tibor berilmoqda.

Respublikamizda mahalliy dorivor o‘simliklarining farmakologik skriningini o‘tkazish, turli kasalliklarda qo‘llaniladigan optimal tarkibli kombinatsiyalarni yaratish, ulardan biologik faol moddalarni turli agregat holatidagi ekstraktlar ko‘rinishida ajratib olish hamda qo‘llashga qulay shakldagi preparatlar va biologik faol qo‘shimchalar texnologiyasini ishlab chiqish bo‘yicha muayyan natijalarga erishilmoqda. 2022–2026-yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekiston taraqqiyot strategiyasining 22-maqсадida «Farmatsevtika sanoati mahsulotlari ishlab chiqarish hajmini 3 baravar ko‘paytirish va mahalliy bozorni ta‘minlash darajasini 80 foizga yetkazish»¹ kabi muhim vazifalar belgilangan. Bu borada, mahalliy o‘simlik xomashyosi asosida yurak qon tomir va gipertoniya kasalliklarini davolashda qo‘llaniladigan, iqtisodiy jihatdan qulay farmatsevtik mahsulotlar nomenklaturasini kengaytirish, xalqaro talablar asosida standartlash, farmakoterapevtik faolligini isbotlash hamda farmatsevtik korxonalar tomonidan ishlab chiqilishini yo‘lga qo‘yish muhim ahamiyat kasb etadi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 20-maydagi PQ–251-son «Dorivor o‘simliklarni madaniy holda yetishtirish va qayta ishlash hamda davolashda ulardan keng foydalanishni tashkil etish chora-tadbirlari to‘g‘risida»gi, 2022-yil 26-oktyabrdagi PQ-411-son «Aholini sifatli dori vositalari va tibbiy buyumlar bilan ta‘minlash yuzasidan qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida»gi qarorlari, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 21-yanvardagi PF–55-son «2022–2026-yillarda respublikaning farmatsevtika tarmog‘ini jadal

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

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

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

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. Dorivor o‘simliklar tarkibidan biologik faol moddalarni ajratib olish, ekstrakt, qiyom va balzamlar texnologiyalarini ishlab chiqish hamda takomillashtirish, tibbiyot amaliyotiga joriy etish borasidagi S.M.Maxkamov, M.U.Usubbayev, U.M.Azizov, X.K.Jalilov, Z.A.Nazarova, X.M.Yunusova, Y.S.Kariyeva, Sh.N.Madrahimov kabi o‘zbek olimlarining ilmiy tadqiqotlari muhim ahamiyatga ega.

Dunyo miqyosida bir qator olimlar o‘simlik ekstraktlarini olish, ularning aminokislotali va element tarkibini o‘rganish, farmakologik faolligini aniqlash, saqlanish muddatini belgilash hamda ulardan substansiya sifatida foydalanib, dori preparatlari va ozuqaga qo‘shimchalarni yaratish borasida P.C.Oliveira, S.A.Danilov, S.Y.Shtriqol, A.G.Müller, W.S.Linke, W.A.Klaus, E.S.Koval, V.V.Bezzubchak, D.M.Carneiro, R.C.Freire, R.S.Eshwarappa, A.Velmurugan, E.Noumi, E.B.Гладух, И.Ю.Потороко, В.В.Гордеева, И.Ю.Митрофанова, С.В.Аверьянов, Л.Н.Савченко va boshqa olimlar tomonidan olib borilgan tadqiqotlar ahamiyatlidir.

Mazkur dissertatsiya ishi *Menthae piperitae* L., *Leonuri turkistanicus* Krecz. et Kupr., *Crataegi sanguineae* Pall., *Equiseti arvensis* L. o‘simliklar kompozitsiyasidan gipotenziv ta’sirga ega quruq ekstrakt olish, standartlash, ushbu ekstrakt asosida kapsula shaklidagi biologik faol qo‘shimcha tarkibi va texnologiyasini ilmiy asoslash, sifat me‘yorlarini belgilash, turg‘unligini aniqlash va tibbiyot amaliyotida qo‘llashga tavsiya etish yuzasidan olib borilgan birinchi ilmiy izlanish hisoblanadi.

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

Tadqiqotning maqsadi: Mahalliy dorivor o‘simliklar (*Menthae piperitae* L., *Leonuri turkistanicus* Krecz. et Kupr., *Crataegi sanguineae* Pall., *Equiseti arvensis* L.) kompozitsiyasidan gipotenziv ta’sirga ega quruq ekstrakt olish va uning asosida kapsula shaklidagi biologik faol qo‘shimcha texnologiyasini ishlab chiqishdan iborat.

Tadqiqot vazifalari:

adabiyotlar tahlili hamda marketing izlanishlar natijasida tabiiy xomashyolar asosida gipotenziv ta’sirga ega dori vositalarining assortimentini kengaytirishning dolzarbligini ilmiy asoslash;

dorivor o‘simlik xomashyolaridan biologik faol moddalarning ajralib

chiqishiga ta'sir qiluvchi omillarni o'rganish natijalariga asosan quruq ekstrakt texnologiyasini ishlab chiqish;

amaldagi me'yoriy hujjatlar talablariga asosan olingan quruq ekstraktning sifatini baholash, nam yutish kinetikasini aniqlash hamda aminokislotali va element tarkibini o'rganish;

«Giposedaf» quruq ekstrakti asosida kapsula shaklidagi BFQning tarkibini tanlash va texnologiyasini ilmiy asoslangan holda ishlab chiqish, sifat me'yorlarini belgilash;

olingan quruq ekstrakt va uning asosidagi kapsula shaklidagi BFQning saqlanish sharoiti va yaroqlilik muddatini aniqlash;

gipotenziv ta'sirga ega quruq ekstrakt uchun me'yoriy hujjatlarni tayyorlash va ishlab chiqarish hamda tibbiyot amaliyotida qo'llashga ruxsat olish maqsadida O'zR SSV huzuridagi «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi Markazi» Davlat muassasiga taqdim etish;

kapsula shaklidagi biologik faol qo'shimcha uchun me'yoriy hujjatlarni tayyorlash va tasdiqlatish.

Tadqiqotning obyekti sifatida tibbiyot amaliyotida keng qo'llaniladigan qalampir yalpiz (*Méntha piperíta* L.), turkiston arslonquyrug'i (*Leonúrus turkistanica* L.), to'q qizil do'lana (*Crataegus sanguineae* Pall.), dala qirqbo'g'imi (*Equiseti arvensis* L.) dorivor o'simlik xomashyolari yig'masidan olingan «Giposedaf» quruq ekstrakti va uning asosida ishlab chiqilgan kapsula shaklidagi biologik faol qo'shimcha olingan.

Tadqiqotning predmeti mahalliy o'simlik xomashyolaridan quruq ekstrakt va uning asosida kapsula shaklidagi biologik faol qo'shimcha olish texnologiyasini ishlab chiqish, sifat me'yorlarini belgilash, yaroqlilik muddatini aniqlash hamda tegishli me'yoriy hujjatlarni tayyorlashdan iborat.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqotlarni olib borishda zamonaviy texnologik, fizikaviy, fizik-kimyoviy, biofarmatsevtik, farmakologik usullardan va zamonaviy kompyuter dasturlaridan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

ilk bor qalampir yalpiz, turkiston arslonquyrug'i, to'q qizil do'lana va dala qirqbo'g'imi o'ti xomashyolari kompozitsiyasidan quruq ekstrakt olish texnologiyasi ishlab chiqilgan, ekstraksiya jarayonining maqbul sharoitlari aniqlangan;

ilk bor «Giposedaf» quruq ekstraktining nam yutish kinetikasi tashqi muhit namligi hamda namuna yuzasiga bog'liqligi isbotlangan, uning makro- va mikroelement hamda aminokislotali tarkibi zamonaviy usullar yordamida aniqlangan;

«Giposedaf» quruq ekstraktining texnologik va struktura-mexanik xossalarini aniqlash natijasida kapsula shaklidagi BFQ tarkibi tanlangan va maqbul texnologiya ishlab chiqilgan;

«Giposedaf» quruq ekstrakti va uning asosidagi BFQ ning sifat va miqdor ko'rsatgichlari aniqlanib, me'yoriy hujjatlarda ko'rsatilgan talablarga muvofiqligi isbotlangan;

«Giposedaf» quruq ekstraktining gipotenziv tinchlantiruvchi va diuretik ta'siri bo'yicha solishtirma preparatlarga bioekvivalentligi ham toksik emasligi tajribalarda isbotlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

«Giposedaf» quruq ekstrakti va uning asosida ishlab chiqilgan kapsula shaklidagi biologik faol qo'shimchanning saqlanish sharoitlari va yaroqlilik muddatlari asoslangan;

«Giposedaf» quruq ekstraktini olish texnologiyasi sanoat miqyosida sinovdan o'tkazilgan va olingan natijalar asosida tajriba-sanoat reglamenti ishlab chiqilib, tasdiqlangan;

gipotenziv ta'sirga ega «Giposedaf» quruq ekstraktini ishlab chiqish va tibbiyot amaliyotida qo'llash uchun ruxsat olish maqsadida tegishli me'yoriy hujjatlar ishlab chiqilgan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi. Tadqiqotda olingan natijalar zamonaviy fizik-kimyoviy (yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi, spektrofotometriya, induktiv bog'langan plazmali mass-spektrofotometriya), texnologik, biofarmatsevtik, farmakologik tekshiruvlar asosida hamda ishlab chiqilgan texnologiyalar tajriba sanoat ishlab chiqarish sharoitida sinovdan o'tganligi bilan tasdiqlangan.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati qalampir yalpiz barglari (*Folia Menthae piperitae* L.), turkiston arslonquyruq'i o'ti (*Herba Leonuri turkistanicus* Krecz. et Kupr.), to'qqizil do'lana mevasi (*Fructus Crataegi sanguineae* Pall.), dala qirqbo'g'imi o'ti (*Herba Equiseti arvensis* L.) mahalliy o'simlik xomashyolaridan gipotenziv ta'sirga ega quruq ekstrakt olishning mo'tadil usulini ishlab chiqilganligi, uning asosida kapsula shaklidagi ozuqaga qo'shimchanning tarkibi tanlanib, texnologiyasi yaratilganligi hamda ularning sifat me'yorlari belgilanganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati olingan quruq ekstrakt uchun tajriba sanoat reglamenti tasdiqlanganligi, shuningdek MCHJ «Samarkand-England Eco-Medical» qo'shma korxonasi bilan hamkorlikda me'yoriy hujjatlar ishlab chiqilganligi va tibbiyot amaliyotiga tatbiq etish maqsadida O'zR SSV huzuridagi «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi Markazi» Davlat muassasiga taqdim etilganligi, kapsula shaklidagi biologik faol qo'shimcha uchun esa Texnik shartlari va uni ishlab chiqarish bo'yicha Texnologik yo'riqnoma ishlab chiqilganligi hamda tasdiqlanganligi bilan izohlanadi. Bu esa gipotenziv ta'sirga ega iqtisodiy jihatdan qulay preparatlar va ozuqaga qo'shimchalar xilma-xilligini kengaytirishga xizmat qiladi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Gipotenziv ta'sirga ega quruq ekstrakti olish va uning asosida kapsula texnologiyasini ishlab chiqish bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

«Giposedaf» quruq ekstrakti uchun korxonada farmakopeya maqolasi loyihasi O'zR SSV huzuridagi «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi Markazi» Davlat muassasiga ro'yxatdan o'tkazish uchun topshirilgan («Farmatsevtika mahsulotlari

xavfsizligi Markazi» Davlat muassasining 2024-yil 19-apreldagi 41/11-5513-son xati, Sogʻliqni saqlash vazirligining 2018-yil 15-oktyabrdagi 8n-3/280-son xati). Ushbu meʼyoriy hujjatning tasdiqlanishi samarali gipotenziv taʼsirga ega dori vositasini ishlab chiqarish imkonini beradi;

kapsula shaklidagi «Giposartaf» biologik faol qoʻshimcha uchun Texnik shartlar (TSh 310619568-004:2024) va uni ishlab chiqarish boʻyicha Texnologik yoʻriqnoma (TY 310619568-004:2024) Oʻzbekiston Respublikasi sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi qoʻmitasi tomonidan tasdiqlangan. Natijada «BIO BOOST HOLD» MCHJda kapsula shaklidagi ozuqaga qoʻshimchani ishlab chiqarish imkonini bergan;

«Giposedaf» quruq ekstrakti uchun tajriba sanoat reglamenti MCHJ «Samarkand-England Eco-Medical» qoʻshma korxonasi bilan hamkorlikda ishlab chiqilgan va tasdiqlangan (OPR 03874/04620617-1098-2024). Mazkur hujjatning tasdiqlanishi natijasida gipotenziv xususiyatga ega dori vositasi uchun meʼyoriy hujjatlarning oʻrnatilgan tartibda ishlab chiqilishi va roʻyxatga olinishi taʼminlangan;

oʻtkazilgan klinik oldi sinovlar natijasida «Giposedaf» quruq ekstraktining spetsifik farmakologik faolligi hamda oʻtkir zaharli emasligi isbotlangan (Sogʻliqni saqlash vazirligining 2018-yil 15-oktyabrdagi 8n-3/280-son xati). Natijada ishonchli gipotenziv faollikga ega bezarar preparatlar va biologik faol qoʻshimchalarni ishlab chiqarish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining abrobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 2 ta xalqaro va 3 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokama qilingan.

Tadqiqot natijalarining eʼlon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi boʻyicha jami 12 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan Oʻzbekiston Respublikasi Oliy Attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) ilmiy darajasini olish uchun asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 7 ta maqola, jumladan, 5 tasi respublika va 2 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, toʻrtta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar roʻyxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiya hajmi 113 betni tashkil etgan.

DISSERTASIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida oʻtkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obyekt va predmetlari tavsiflangan, respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yoʻnalishlariga mosligi koʻrsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan ilmiy natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi boʻyicha maʼlumotlar keltirilgan.

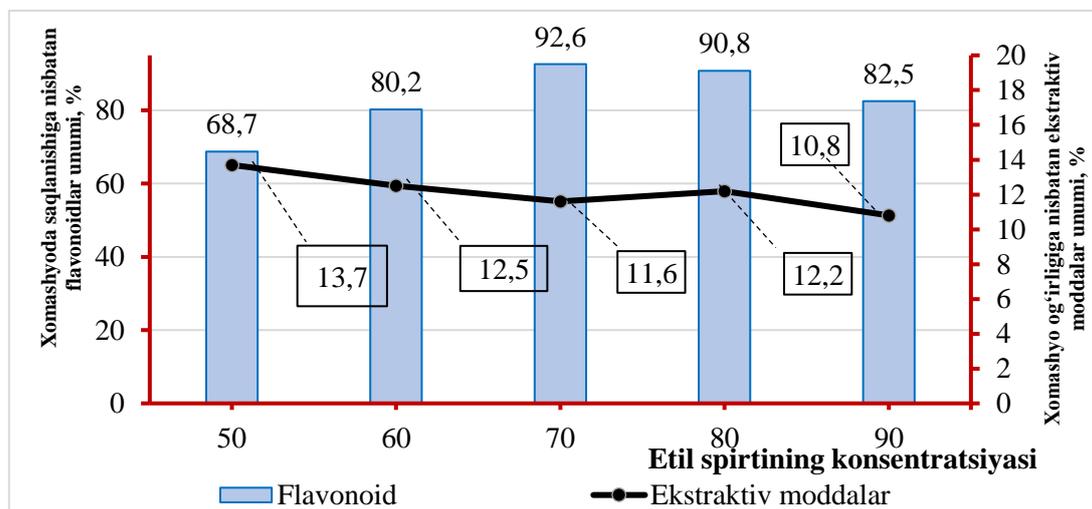
Dissertatsiyaning «**Oʻsimlik xomashyosi asosida gipotenziv taʼsirga ega dori vositalarini yaratishdagi ahamiyati hamda kapsula texnologiyasining istiqbollari**» nomli birinchi bobida gipertoniyaning kelib chiqish sabablari, bugungi kundagi kasallanish statistikasi, ushbu patologiyani davolashda qoʻllaniladigan

dorivor o‘simliklar haqida ma’lumot keltirilgan. Shuningdek, o‘simlik xomashyolarini biologik faol qo‘shimchalarni ishlab chiqishdagi o‘rni va kapsula dori shaklining afzalliklari hamda ularni qo‘llash istiqbollari yoritilgan. Ushbu bobda O‘zbekiston Respublikasi farmatsevtika bozoridagi gipotenziv dori vositalarining marketing tahlili natijalari ham bayon etilgan.

Dissertatsiyaning «Gipotenziv ta’sirga ega quruq ekstrakt olish texnologiyasini ishlab chiqish» deb nomlangan ikkinchi bobida gipotenziv ta’sirga ega ekstrakt texnologiyasini ishlab chiqish, ekstraksiya jarayoniga ta’sir qiluvchi barcha omillarni ilmiy asoslangan holda tanlashga alohida e’tibor berildi. Olingan quruq ekstraktning sifat me’yorlarini belgilash, gigroskopiklik darajasini hamda element va aminokislotali tarkibini o‘rganish bo‘yicha olib borilgan tadqiqot natijalari keltirilgan.

Farmakologlar tavsiyasiga ko‘ra «Giposedaf» quruq ekstraktini olish uchun xomashyo bazasi yetarli bo‘lgan va tegishli VFMLari tasdiqlangan, quyidagi 4 ta o‘simlik: to‘qqizil do‘lana mevasi, turkiston arslonquyruq‘i o‘ti, qalampir yalpiz barglari, dala qirqbo‘g‘imi o‘ti xomashyolaridan foydalanildi va yig‘ma uchun ular 1:1:2:3 nisbatda olindi. Ajratma mahalliy farmatsevtika korxonalarida keng qo‘llaniladigan matseratsion-sirkulyatsiya usulida olindi.

«Giposedaf» quruq ekstraktini olish texnologiyasini ishlab chiqishda samarali ajratuvchi tanlash borasida etil spirtining turli konsentratsiyalari bilan tajribalar o‘tkazildi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatdiki, 60 va 80% etil spirt qo‘llanilganda ekstraktiv moddalar unumi eng yuqori ko‘rsatkichlarga ega bo‘lgan bo‘lsa, flavonoidlarning maksimal miqdori esa 70% etanolda ajralib chiqdi. Shu sababli «Giposedaf» quruq ekstraktini olishda xomashyolar yig‘masini 70% etil spirti bilan ekstraksiya qilish lozim deb topildi (1-rasm).



1-rasm. O‘simlik xomashyolari yig‘masidan ajralib chiqqan flavonoidlar va ekstraktiv moddalar unumiga etil spirti konsentratsiyasining bog‘liqligi

O‘simlik xomashyolaridan quruq ekstrakt olishda keyingi asosiy omillardan biri ularning maydalik darajasi bo‘lib, tajribalar olib borish uchun o‘simlik xomashyolari avval alohida maydalandi va teshiklari diametrining o‘lchami 2, 4, 6, 8, 10 mm bo‘lgan elaklardan o‘tkazildi.

Olingan natijalarga ko‘ra maydalik darajasi 2–3, 4–6, 6–8, 8–10 mm oralig‘idagi o‘simlik xomashyolarida, xomashyoda saqlanishiga nisbatan flavonoidlar unumi 78,6%, 92,5%, 83,7%, 81,5% larni ko‘rsatdi. Ya‘ni keyingi tadqiqotlar uchun o‘simlik xomashyolari yig‘masidan flavonoidlarni 70% li etil spirti yordamida ekstraksiya qilishda o‘simliklarning maydalik darajasi 4–6 mm bo‘lishi kerakligi belgilandi.

O‘simlik xomashyolari yig‘masidan flavonoidlarni ajratib olishga haroratning ta‘sirini o‘rganish uchun quyidagi haroratlar ostida ekstraksiya olib borildi: 20±2 °C, 30±2 °C, 40±2 °C, 50±2 °C. Olingan ekstraktning quruq qoldig‘i va unumi tahlil qilinishi natijasida «Giposedaf» quruq ekstraktini olishda o‘simlik xomashyolari yig‘masini 20±2 °C (xona harorati) harorat ostida ekstraksiya qilish taklif etildi.

O‘simliklar yig‘masini ekstraksiya qilishda vaqt o‘tishi bilan flavonoidlar unumining o‘zgarishini aniqlashda olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

Tahlil natijalari asosida o‘simlik xomashyolari yig‘masini 70% li etil spirti bilan flavonoidlarni ekstraksiya qilish 4 soatda ikki marotaba bo‘lishi kerakligi aniqlandi.

1-jadval

O‘simlik xomashyosidan flavonoidlarni 70% etil spirti bilan ekstraksiya jarayonining dinamikasi

Tindirish vaqti, soat	Xomashyoda saqlanishga nisbatan flavonoidlar unumi, %					
	1-fazalar ta‘siri	2-fazalar ta‘siri	3-fazalar ta‘siri	4-fazalar ta‘siri	5-fazalar ta‘siri	6-fazalar ta‘siri
1	1,2	1,4	2,4	2,3	1,9	0,4
2	3,4	2,7	5,44	7,2	4,5	0,9
3	6,2	6,3	12,8	7,2	4,5	0,9
4	12,4	12,6	12,8			
5	26,5	23,4				
6	46,4	23,4				
7	46,4					

O‘simlik xomashyolari yig‘masidan flavonoidlar ekstraksiya jarayonining samaradorligini yanada oshirish maqsadida harakatdagi ekstragent va doimiy aralashtirishli kabi dinamik ekstraksiya usullari o‘rganildi. 2-jadvaldagi ma‘lumotlar asosida har ikki dinamik usul jarayon uchun sarflanayotgan vaqt bir xil (10 soat) bo‘lib, matsratsiya usuliga sarflangan vaqtga (18 soat) nisbatan deyarli ikki marta kamligi isbotlandi.

O‘simlik xomashyosi yig‘masidan flavonoidlarni 70% etil spirti bilan ajratib olishda ekstraksiya usullarining samaradorligi

Ekstraksiya turi	Fazalar-ning ta’sir tartibi	Xomashyo og‘irligiga nisbatan ekstraktiv moddalarning unumi, %	Ekstraksiya jarayoni sarflangan vaqt, soat	Erituvchi sarfi (gidromodul)
Matseratsiya - sirkulyatsiya	1	6,5	4	1:4
	2	3,6	3	1:2,5
	3	1,7	3	1:2,5
	4	0,7	2	1:2,5
Doimiy aralashtirish usuli	1	6,2	4	1:10
	2	3,4	3	1:8,5
	3	2,1	3	1:7
	4	0,9	2	1:7
Matseratsiya usuli	5 marta ekstraksiya	11,4	18 (umumiy)	1:14 (umumiy)

Yuqoridagi ma’lumotlar asosida «Giposedaf» quruq ekstraktini olishda o‘simlik xomashyolari yig‘masini 70% li etil spirti bilan matseratsiya-sirkulyatsiya usuli bilan 3 marta xona haroratida ekstraksiya qilib olish tanlab olindi.

Ekstrakti yog‘simon moddalardan tozalash uchun 1 kg dan olingan o‘simlik yig‘masi 70% li etil spirti bilan 3 martadan xona haroratida ekstraksiya qilindi. Olingan ekstraktlar birlashtirildi, filtrlandi va quyuq massagacha quyultirildi, so‘ngra 1:1 nisbatda suv bilan aralashtirildi. Aralashmaga xloroform, etilatsetat, ekstraksion benzin bilan besh martadan ishlov berildi. Olingan ajratmalar doimiy og‘irlikga qadar quyultirildi va tahlil qilindi.

Natijalar shuni ko‘rsatdiki, etilatsetat va xloroformda ishlov berilganda flavonoidlar yo‘qolishi ancha yuqori bo‘ldi. Shu sababli keyingi izlanishlarda o‘simliklar yig‘masidan olingan ekstrakti ekstraksion benzin yordamida yog‘simon moddalardan tozalash tanlab olindi.

Yog‘simon moddalardan tozalangan ekstrakt bir nechta usullarda quritildi. Sublimatsion quritish jihozidan boshqa jihozlarda ekstraktlarni quritish juda qiyin kechdi. Purkab quritish jihozida ekstrakti quritishga muvaffaq bo‘linsa-da, lekin uskunaning chiqish havosi 70–80°C harorat ostida quruq massa mumsimon bo‘lib, yig‘gich devorlariga yopishib qoldi. Mumsimon massa xona haroratigacha sovitilgach, massa qotdi va qirib olindi. Bu degani purkab quritish uskunasi ham yig‘madan olingan ekstrakti quritishga to‘g‘ri kelmasligidan dalolat beradi. Bu holatni ekstrakt tarkibida kichik molekulali uglevodlarning ko‘pligi bilan izohlash mumkin.

«Giposedaf» quruq ekstraktini olishda u yog‘sizlantirilgach, liofil uskunada «-85±2° C» haroratda quritish taklif etildi.

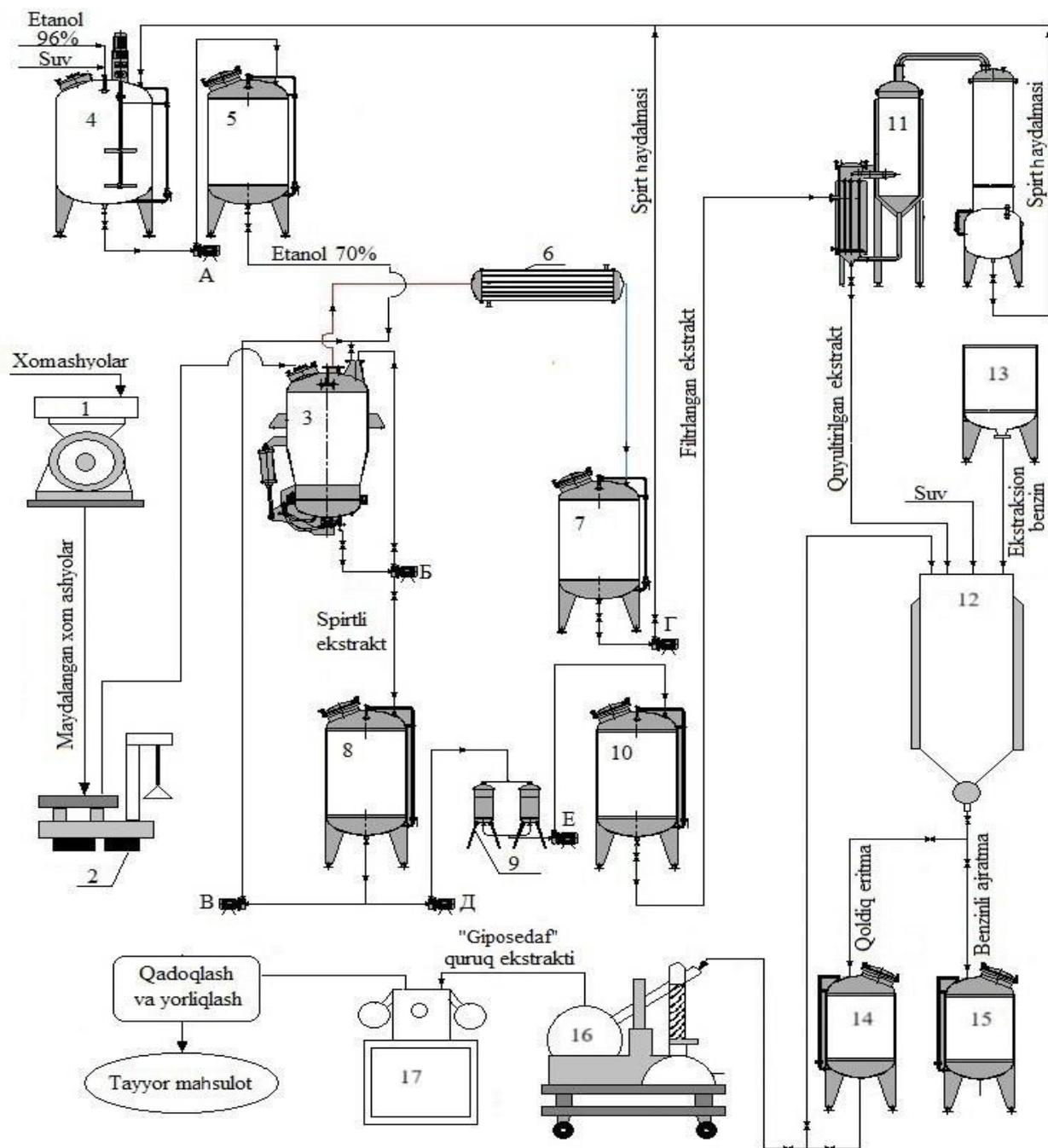
«Giposedaf» quruq ekstraktining sifat ko‘rsatkichlari «Ekstraktlar» (O‘zR DF I nashri), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9 th edition) farmakopeya maqolalari talablariga muvofiq aniqlandi. Olingan natijalar 3-jadvalda keltirilgan.

«Giposedaf» quruq ekstraktining sifat ko‘rsatkichlarini aniqlash natijalari

No	Aniqlangan ko‘rsatkich	MH bo‘yicha me‘yorlar	Natijalar
1	Tashqi ko‘rinishi	QE o‘ziga xos hidga ega, och qo‘ng‘ir rangli, gigroskopik kukun	mos
2	Chinligi	Tekshiriluvchi eritmaning mos keladigan nuqtasi uchun Rf qiymati standart eritmaning xromatogrammasida olingan Rf nuqtasiga mos kelishi kerak.	mos
3	Quritilganda yo‘qotilgan og‘irlik	5% ko‘p emas	4,32%
5	Og‘ir metallar	0,01% ko‘p emas	mos
6	Miqdori	flavonoidlar yig‘indisining miqdori rutinga nisbatan 2,0% dan kam bo‘lmasligi kerak; flavonoidlar yig‘indisining miqdori lyuteoniga nisbatan 2,0% dan kam bo‘lmasligi kerak; fenol kislotalar yig‘indisining gall kislotasiga nisbatan 0,01% dan kam bo‘lmasligi kerak; glikozidlar yig‘indisining glitsirizinga nisbatan 0,001% dan kam bo‘lmasligi kerak.	2,72% 2,53% 0,016% 0,0031%
7	Mikrobiologik tozaligi	1 g QE da aerob mikroorganizmlarning umumiy soni 10^4 KOE dan, zamburug‘larning soni – 10^2 KOE dan, safroga chidamli enterobakteriyalar 10^2 KOE dan ko‘p bo‘lmasligi kerak. Shuningdek, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> uchramasligi kerak. 25 g QE da <i>Salmonella</i> avlodiga mansub bakteriyalar bo‘lmasligi kerak.	mos

O‘tkazilgan tadqiqot natijalari «Giposedaf» quruq ekstraktining sifat ko‘rsatkichlari me‘yoriy hujjatlarda keltirilgan talablarga muvofiqligidan dalolat beradi.

Quyidagi 2-rasmda «Giposedaf» quruq ekstraktini ishlab chiqarishning jihatli texnologik sxemasi keltirilgan.

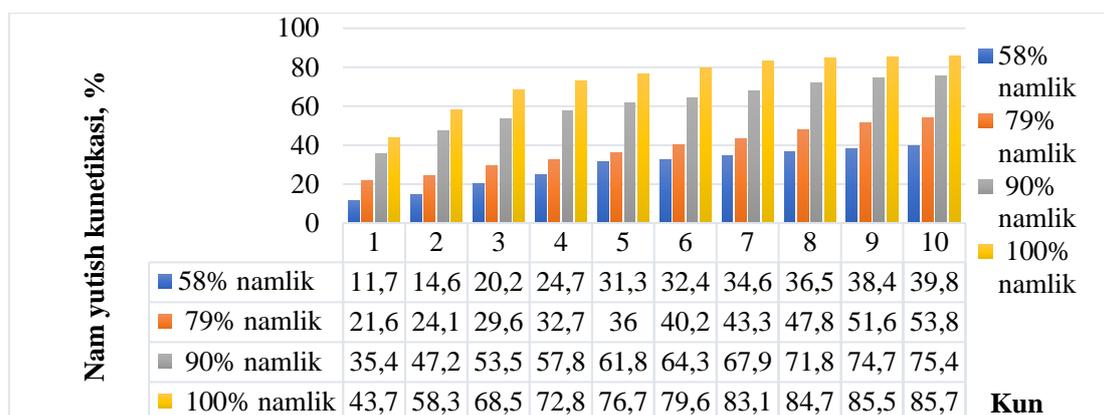


1 – bolg'achali tegirmon, 2 – torozi, 3 – ekstraktor, 4 va 13 – o'lchagichlar, 5, 7, 8, 10, 14 va 15 – yig'gichlar, 6 – sovutkich, 9 – press filtr, 11 – sirkulyatsion bug'latish uskunasi, 12 – reaktor, 16 – rotorli bug'latish uskunasi, 17 – liofil quritish uskunasi.

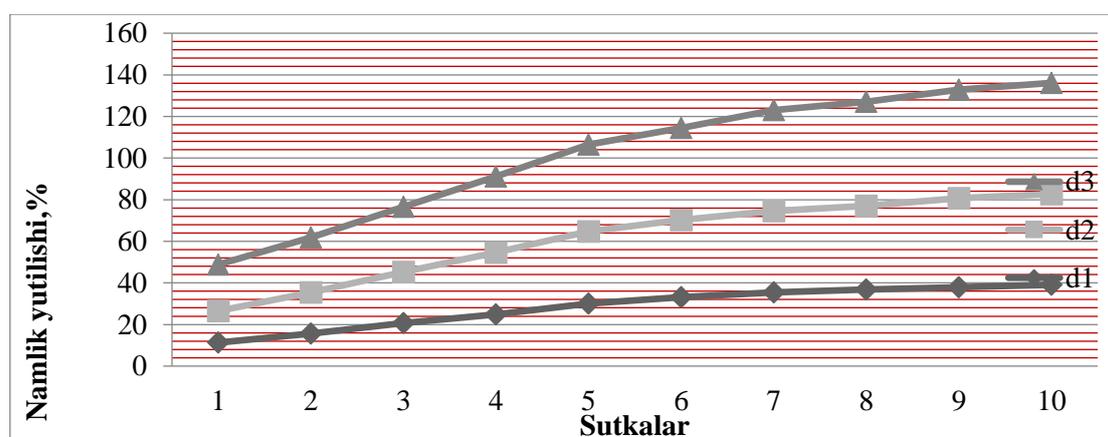
2-rasm. «Giposedaf» quruq ekstraktini ishlab chiqarishning jihazli texnologik sxemasi

Quruq ekstraktning gigroskopikligi Yevropa farmakopeyasi (Ph. Eur. 7.0, vol. 1 general texts 5.11) va O'zR DF (I nashri)da keltirilgan usul yordamida amalga oshirildi. Olingan natijalar 3- va 4-rasmlarda keltirildi.

Tadqiqotlar natijasida olingan ma'lumotlar «Giposedaf» quruq ekstraktining yuqori gigroskopik xossaga egaligini hamda ushbu xossa tashqi muhitning nisbiy namligi va namuna yuzasi maydoniga to'g'ridan-to'g'ri bog'liqligini isbotladi.



3-rasm. «Giposedaf» quruq ekstraktining nam yutish kinetikasining tashqi muhit namligiga bog‘liqligi



4-rasm. «Giposedaf» quruq ekstrakti nam yutish kinetikasining namuna yuza maydoniga bog‘liqligi

Quruq ekstraktning element tarkibini o‘rganish induktiv bog‘langan plazmali mass-spektrometriya ICP MS usuli yordamida amalga oshirildi. Quruq ekstrakt tarkibidagi elementlar miqdoriy tarkibi (mkg/g) bo‘yicha quyidagicha tasniflandi: makroelement (K – 65 000, Ca – 10 000, Mg – 9100), millielementlar (R – 4000, Na – 4300, Al – 460, Fe – 280, Mn – 53, Zn – 47, Sr-47, Rb-39, V – 32), mikroelementlar (Ti – 13, Cu – 6.9, Ni – 4.10, Li– 2.10, Mo – 1.40, Cr – 1.20, Ag – 1.10, Se – 0.50, Ce – 0.32, Ga – 0.170, Y – 0.150, Nd – 0.130, Sb – 0.110, Sn – 0.076, Th – 0.071, Zr – 0.067, Pt – <0.05, Au – <0.05, Pr – 0.04, Sm – 0.028, nanoelementlar (Gd – 0.18, Ta – <0.01, Tl – <0.01, Eu – 0.01, Dy – 0.01, Er – 0.01, Yb – 0.01, Tb – <0.01, Tm – <0.01, Hf – <0.01, Be – 0.006, Ho – 0.006, In – 0.001). «Giposedaf» quruq ekstraktidagi og‘ir metallar va margimushning amalda aniqlangan miqdorlari O‘zR DF va JSST talablariga to‘liq mos keldi. Quruq ekstraktidagi qo‘rg‘oshin miqdori 0,750 mkg/g, kadmий – 0,012 mkg/g, margimush – 0,10 mkg/g ga teng bo‘ldi. Simob aniqlanmadi.

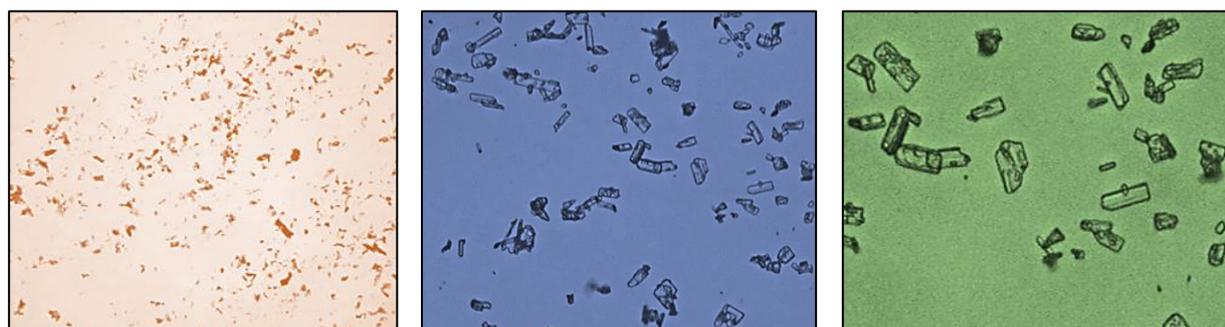
Izlanishlar natijasida «Giposedaf» quruq ekstrakti tarkibida 20 xildagi, shulardan 10 tasi almashtirib bo‘lmaydigan aminokislotalar borligi aniqlandi. Bunda ko‘p miqdorda aniqlangan aminokislotalardan quyidagilar: gistidin, sistein, tirozin, metionin, valin, asparagin va leysin. Aminokislotalarning umumiy miqdori 29,15 mkg/g ni tashkil qildi. Aniqlangan umumiy aminokislotalar miqdoridan 46,5%

almashtirib bo'lmaydigan va 53,5% esa almashtirib bo'ladigan aminokislotalardir.

Dissertatsiyaning «**Gipotenziv ta'sirga ega kapsula texnologiyasini ishlab chiqish**» deb nomlangan uchinchi bobi kapsula shaklidagi BFQ tarkibini ilmiy asoslash va texnologiyasini ishlab chiqishga, shuningdek, sifat ko'rsatgichlarini amaldagi me'yoriy hujjatlar talablariga muvofiqligini belgilashga bag'ishlangan.

Ekstraktning struktura-mexanik ko'rsatgichlarini aniqlash natijasida individual kristallar kengligi 1,87–6,23 mkm va uzunligi 6,41 – 18,69 mkm orasida ekanligi ma'lum bo'ldi. Zarrachalarning o'rtacha uzunligining o'rtacha kengligiga nisbati 3:1 dan kam, ya'ni tahlil qilinayotgan substansiyaning kristallari plastinkasimon shaklda bo'lib, novdasimon va anizodimetrik ko'rinishdaligi aniqlandi (5-rasm).

«Giposedaf» quruq ekstraktning texnologik ko'rsatgichlarini aniqlash O'zR DF I nashri va DF XIV nashri (RF) da belgilangan usullar bo'yicha amalga oshirildi. Fraksion tarkibni aniqlash bo'yicha ushbu substansiyaning asosiy qismi, ya'ni 65,3% 250 mkmdan kichik bo'lgan zarrachalardan iboratligi aniqlandi.



a) 7x3,7=26

b) 15x20=300

c) 15x40=600

5-rasm. «Giposedaf» quruq ekstrakti namunasining turli kattalikdagi mikrografiyasi

1000 mkm dan katta bo'lgan zarrachalar atigi 1,9% ni tashkil qilgan bo'lsa, 1000+500 mkm li fraksiyada 10,5%, – 500+250 mkm li fraksiyada esa – 22,3% zarrachalar borligi aniqlandi. Demak, «Giposedaf» quruq ekstraktning polidispers kukuni bo'lib, asosan mayda zarrachalardan tashkil topgan. Sochiluvchanlik ko'rsatgichi vibrosilkitishsiz va vibrosilkitish bilan aniqlandi. Bunda mos ravishda quyidagi natijalar olindi: $0,85 \pm 0,09 \cdot 10^{-3}$ kg/s hamda $1,27 \pm 0,11 \cdot 10^{-3}$ kg/s. Sochiluvchanlik talab darajasida bo'lmaganligi sababli, tabiiy og'ish burchagi kabi texnologik ko'rsatgich ham salbiy natijalarni ko'rsatdi: u 54 ± 4 gradusga teng bo'ldi. «Giposedaf» quruq ekstraktning zichlanishga bo'lgan xususiyati $0,50 \pm 0,07$ sm³ ga teng bo'ldi. Quruq ekstraktlarning, ayniqsa kapsula shakli uchun tanlab olingan yana bir asosiy texnologik ko'rsatgichi bo'lgan sochiluvchan zichligi ham zichlanishdan avval va keyin tekshirildi hamda mos ravishda quyidagi natijalar olindi: $358,2 \pm 23,9$ kg/m³, $463,2 \pm 19,7$ kg/m³. «Giposedaf» quruq ekstraktning texnologik xossalarini aniqlash natijalarining ko'rsatishi bo'yicha ular salbiy bo'lib, kapsula shaklidagi BFQ ni yaratish uchun bir qator yordamchi moddalarni qo'shish hamda donadorlash bosqichini amalga oshirishni talab qiladi.

Farmakologlar tavsiyasi bilan «Giposedaf» quruq ekstraktning dozasi 300 mg

deb belgilandi. Sochiluvchan zichlik qiymatidan kelib chiqqan holda, № 0 o'Ichamli jelatina kapsulalaridan foydalanish maqsadga muvofiqligi aniqlandi.

Kapsula shaklidagi BFQ uchun 20 dan ortiq tarkiblar sinab ko'rildi. 5-jadvalda tahlil jarayonida texnologik xossalari ijobiy qiymatga ega bo'lgan kapsulanadigan massalarning tarkiblari keltirildi. Yuqoridagilarni inobatga olib, kapsula uchun eng optimal massa T-3 tarkib deb tanlab olindi.

5-jadval

«Giposedaf» quruq ekstrakti asosidagi kapsula massasining texnologik ko'rsatgichlarini o'rganish natijalari

№	Tarkiblar	Sochiluvchanlik 10 ⁻³ kg/s	Sochiluvchan zichlik, kg/m ³	Tabiiy og'ish burchagi gradus	O'Ichami 0,2–0,5 mm fraksiya- larning ulushi %	Qoldiq nam- lik %	Parcha- lanishi, daq
1	«Giposedaf» QE 300 mg Laktoza monogidrat 57 mg Kalsiy karbonat 13 mg Kartoshka kraxmali 26 mg Magniy stearat 4 mg Etil spirti 70%	4,47± 0,88	447± 20,52	37,19± 1,08	82,12± 1,75	3,12± 0,27	12,8± 1,23
2	«Giposedaf» QE 300 mg Laktoza monogidrat 38 mg Makkajo'xori kraxmali 32 mg Aerosil 26 mg Magniy stearat 4 mg Etil spirti 70%	5,76± 1,08	569± 16,36	38,07± 1,68	91,17± 1,48	4,42± 0,44	11,69± 1,85
3	«Giposedaf» QE 300 mg Laktoza monogidrat 52 mg Aerosil 20 mg MKS (101) 24 mg Kalsiy stearat 4 mg Etil spirti 70%	5,18± 0,95	618± 20,21	35,15± 1,63	97,39± 1,08	4,12± 0,28	9,12± 0,22
4	«Giposedaf» QE 300 mg Laktoza monogidrat 24 mg Aerosil 30 mg MKS (101) 42 mg Magniy stearat 4 mg Etil spirti 90%	4,68± 0,78	612± 17,74	36,23± 1,69	92,28± 1,89	3,56± 0,19	10,87± 0,59
5	«Giposedaf»QE 300 mg Kalsiy karbonat 26 mg Aerosil 20 mg MKS (101) 50 mg Kalsiy stearat 4 mg Etil spirti 90%	4,03± 1,23	687± 18,19	40,02 ±1,28	87,7 ±0,68	4,25± 0,28	10,17± 0,43

«Giposedaf» quruq ekstraktining fizik-kimyoviy va texnologik xossalarini inobatga olgan holda, tanlab olingan tarkib bo'yicha kapsulalanadigan massani nam donadorlash usulida tayyorlash ma'qul deb topildi. Buning uchun «Giposedaf» quruq ekstrakti va keltirilgan to'ldiruvchi moddalar teshigining diametri 150 mkm

bo‘lgan elakdan o‘tkazib elandi va bir xil massa hosil bo‘lguncha aralashtirildi. Mo‘tadil namlikka ega massa hosil bo‘lguncha 70% etil spirt bilan purkaldi. Namlangan massani teshigining diametri 3000 mkm bo‘lgan elak orqali o‘tkazilib, quritgich javonida 40–50°C haroratda optimal namlik qolguncha quritildi va donadorlandi. Quritilgan donachalar teshiginig diametri 1000 mkm bo‘lgan elak orqali o‘tkazildi. Hosil bo‘lgan donachalar hisoblangan miqdordagi aerosil va kalsiy stearat aralashmasi bilan upalandi. Hosil bo‘lgan massa 400 mg 0 o‘lchamli kapsulalarga joylandi.

Quruq ekstrakt va kapsulanadigan massaning texnologik ko‘rsatkichlarini qiyosiy o‘rganish natijalariga asosan kapsulanadigan massa zarrachalarining o‘rtacha o‘lchamlari quruq ekstraktning ushbu ko‘rsatkichiga nisbatan kattalashgani aniqlandi. Kapsulanadigan massaning sochiluvchanligi ham ijobiy tomonga o‘zgardi. Ushbu ko‘rsatkich $1,27 \cdot 10^{-3}$ kg/s dan $5,18 \cdot 10^{-3}$ kg/s gacha oshdi. Xuddi shunday sochiluvchan zichlik ham ortdi ($358,2$ kg/m³ dan 618 kg/m³ gacha). «Giposedaf» quruq ekstraktning tabiiy og‘ish burchagi salbiy natijaga ega bo‘lgan bo‘lsa (54 gradus), kapsulanadigan massaniki ijobiy natija ko‘rsatdi (35,15 gradus). Shu bilan birga ekstraktning qoldiq namligi 4,95% tashkil qilgan bo‘lsa, kapsulanadigan massaning ushbu ko‘rsatkichi 4,12% gacha kamaydi (6-jadval).

6-jadval

Quruq ekstrakt va kapsulanadigan massaning texnologik xossalarini qiyosiy o‘rganish

O‘rganilgan ko‘rsatkichlar	O‘lchov birligi	Tahlil qilingan massalar	
		«Giposedaf» quruq ekstrakti	Kapsulanadigan massa
Fraksion tarkib, mkm	%		
+1000		1,96	6,2
-1000+500		10,51	29,7
-500+250		22,25	33,6
-250+160		48,36	20,2
-160		16,62	10,3
Sochiluvchanlik	10 ⁻³ kg/s	1,27	5,18
Sochiluvchan zichlik	kg/m ³	358,2	618
Tabiiy og‘ish burchagi	gradus	54	35,15
Qoldiq namlik	%	4,95	4,12

«Giposartaf» kapsulalari 10 daq 15 soniyada parchalandi, demak me‘yoriy hujjatlarda belgilangan chegara – 20 daqiqadan oshmadi. Kapsulaning o‘rtacha og‘irligi 0,954 undan chetlanish esa $\pm 5,7\%$ tashkil qildi; inkapsulalangan massaning og‘irligi esa 0,450 ga teng bo‘lib, chetlanish 1,4% bo‘ldi. Ya’ni massadan chetlanish

ko'rsatkichlari O'zR DF I nashrida keltirilgan 10% dan oshmadi. Rutinga nisbatan flavanoidlar yig'indisining miqdori belgilangan 2,0% dan kam bo'lmadi (2,55%).

Mikrobiologik tahlil natijalariga asosan «Giposartaf» kapsulalari O'zR DF I nashrining talablariga to'liq javob beradi, ya'ni Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli oilasiga mansub bakteriyalar aniqlanmadi, aerob bakteriyalar va zamburug'lar soni belgilangan miqdordan (10^4 va 10^2) oshmadi. Olib borilgan izlanishlar natijasiga asosan gipotenziv ta'sirga ega quruq ekstrakt asosidagi «Giposartaf» kapsulalari sifat ko'rsatkichlari bo'yicha O'zR DF I nashri va DF XIV nashri (RF) talablariga javob beradi.

Dissertatsiyaning «Quruq ekstrakt va uning asosida olingan BFQ ning yaroqlilik muddatini aniqlash» deb nomlangan to'rtinchi bobida quruq ekstrakt va kapsula shaklidagi BFQ ning turg'unligini aniqlash bo'yicha tadqiqotlar keltirilgan. Ushbu tajribalar uzoq muddatli usul yordamida turli qadoqlash materiallaridan (quruq ekstrakt uchun – 3 xil, BFQ uchun – 2 xil) foydalangan holda olib borildi. Aniqlanishicha, barcha turdagi qadoqlash materiallari gipotenziv ta'sirli quruq ekstrakt va kapsula shaklidagi BFQning sifat va miqdor ko'rsatkichlarining doimiyligini 2 yil davomida saqlashga imkon beradi.

XULOSALAR

1. Gipotenziv ta'sirga ega quruq ekstrakt olishda ekstraksiya jarayoniga ta'sir etuvchi omillar o'rganilib, 70% etil spirti optimal ajratuvchi sifatida tanlab olindi. O'simlik xomashyolarining maydalik darajasi 4–6 mm, gidromodul 1:9 nisbatda, ekstraksiya jarayoni xona haroratida 9 soatni tashkil etdi. Olingan natijalar asosida ishlab chiqilgan ekstrakt texnologiyasi MCHJ «Samarkand-England Eco-Medical» qo'shma korxonasida sanoat sharoitida muvaffaqiyatli sinovdan o'tkazildi.

2. Olingan quruq ekstraktning sifat ko'rsatkichlari O'zR DF I nashri va European Pharmacopoeia, 9 th edition («Extracts») talablariga muvofiq baholandi. Ekstrakt tarkibidagi flavanoidlar yig'indisining rutin va lyuteoninga nisbatan miqdori 2%, fenol kislotalarining gall kislotasiga nisbatan 0,01%, glikozidlarning glitsirringa nisbatan 0,001% dan kam bo'lmashligi belgilandi.

3. «Giposedaf» quruq ekstraktida umumiy aminokislotalar 29,15 mg ni tashkil qildi. Bundan 46,5% almashinmaydigan va 53,5% esa almashinadigan aminokislotalardir. Quruq ekstraktning makro- va mikroelementlar tahlili 61 ta element mavjudligini ko'rsatdi, shu bilan birga og'ir metallar va margimushning miqdori Sanitariya-epidemiologiya qoidalari va me'yorlari hamda O'zR DF I nashri talablarida belgilangan chegaradan oshmagani isbotlandi.

4. Kapsula shaklidagi BFQ tarkibini tanlash maqsadida turli yordamchi moddalar qo'llanildi va natijada quruq ekstraktning tashqi muhitning namligi va namuna yuzasiga bog'liq bo'lgan yuqori gigroskopiklik xususiyatini kamaytirib, me'yorga yetkazish imkonini berdi. Shuningdek, kapsulanadigan massaning sochiluvchanligi ($1,27 \cdot 10^{-3}$ kg/s dan $5,18 \cdot 10^{-3}$ kg/s gacha), sochiluvchan zichligi ($358,2$ kg/m³ dan 618 kg/m³ gacha) va tabiiy og'ish burchagi (54 gradusdan 35,15 gradusgacha) ijobiy tomonga o'zgargani aniqlandi. Ushbu tarkib bo'yicha kapsula texnologiyasi taklif etildi.

5. Quruq ekstraktning klinik oldi tadqiqotlari «METHPARM» MCHJ da o‘tkazildi. Olingan natijalarga ko‘ra quruq ekstraktning gipotenziv, sedativ va diuretik faolligi isbotlandi. «Giposedaf» quruq ekstrakti va uning asosida olingan kapsula shaklidagi BFQning yaroqlilik muddati 2 yil deb belgilandi.

6. O‘tkazilgan tadqiqotlar natijalariga ko‘ra, «Giposedaf» quruq ekstrakti bo‘yicha korxonada farmakopeya maqolasi ishlab chiqilgan va O‘zR SSV huzuridagi «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi Markazi» Davlat muassasasiga ko‘rib chiqish uchun topshirildi.

«Giposartaf» biologik faol qo‘shimcha uchun Texnik shartlar (TSh 310619568-004:2024) va Texnologik yo‘riqnoma (TY 310619568-004:2024) ishlab chiqilib, O‘zbekiston Respublikasi sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi qo‘mitasi tomonidan tasdiqlandi.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

САФАРОВА ДИЁРА ТОЛИБОВНА

**ПОЛУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГИПОТЕНЗИВНОГО
ДЕЙСТВИЯ 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 B2023.4.PhD/Far74

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель: Максудова Фируза Хуршидовна
доктор фармацевтических наук, доцент.

Официальные оппоненты: Назарова Зарифа Алимджановна
доктор фармацевтических наук, профессор,
Халилов Равшанжон Муратджанович
доктор технических наук, старший научный сотрудник.

Ведущая организация: Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции».

Защита диссертации состоится «29» Октября 2024 года в 15⁰⁰ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 62). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «15» Октября 2024 года.
(Реестр протокола рассылки № 62 от «15» Октября 2024 года).



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

Ё.С. Кариева
Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, д.фарм.н.,
профессор.

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно исследованию, проведенному в сотрудничестве со Всемирной организацией здравоохранения, за последние 40 лет количество людей, страдающих высоким артериальным давлением в мире, увеличилось почти в два раза и достигло 1,1 млрд. человек. При этом, согласно статистическим данным, 80% больных принимают препараты, обладающие седативным и гипотензивным действием, полученные из растительного сырья. В связи с этим важное значение имеет разработка технологий новых, гипотензивных лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья, применяемого при лечении данного заболевания, осуществление контроля их качества, определение фармакологической активности и безвредности, а также внедрение в медицинскую практику.

В мировой фармацевтической практике проводятся научные исследования по расширению ассортимента современных лекарственных средств, биологически активных добавок с седативным и гипотензивным действием на основе лекарственного растительного сырья, оформлению нормативных документов для их регистрации в вышестоящих организациях, внедрению полученной продукции в практику предприятий-производителей. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям, направленным на научное обоснование состава и технологии оригинальных лекарственных средств сложного состава растительного происхождения, определение норм качества в соответствии с международными требованиями, обеспечение терапевтической эффективности, безвредности и стабильности.

В нашей республике достигаются определенные результаты по фармакологическому скринингу местных лекарственных растений, созданию комбинаций оптимального состава, применяемых при различных заболеваниях, выделению из них биологически активных веществ в виде экстрактов в различных агрегатных состояниях, а также разработке технологии препаратов и биологически активных добавок в удобных для применения формах. В 22-й цели Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы поставлены такие важные задачи, как «Увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня обеспечения местного рынка до 80 процентов.»² В связи с этим важное значение имеет расширение номенклатуры экономически выгодных фармацевтических продуктов, используемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонии на основе местного растительного сырья, их стандартизация на основе международных требований, доказательство фармакотерапевтической активности и налаживание производства фармацевтическими предприятиями.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит

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

выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-251 от 20 мая 2022 года «О мерах по организации культурного выращивания, переработки и широкого использования лекарственных растений в лечении», № ПП-411 от 26 октября 2022 года «О дополнительных мерах по обеспечению населения качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», 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 извлечения биологически активных веществ из лекарственных растений, разработки и совершенствования технологий экстрактов, сиропов и бальзамов, а также внедрения их в медицинскую практику важное значение имеют научные исследования таких узбекских ученых, как С.М.Махкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева, Ш.Н.Мадрахимов.

В мировом масштабе значимы исследования, проведенные рядом ученых, таких как P.C.Oliveira, S.A.Danilov, S.Y.Shtrigol, A.G.Müller, W.S.Linke, W.A.Klaus, E.S.Koval, B.B.Беззубчак, D.M.Carneiro, R.C.Freire, R.S.Eshwarappa, A.Velmurugan, E.Noumi, E.B.Гладух, И.Ю.Потороко, В.В.Гордеева, И.Ю.Митрофанова, С.В.Аверьянов, Л.Н.Савченко и др., в области получения растительных экстрактов, изучения их аминокислотного и элементного состава, определения фармакологической активности, установления сроков хранения, а также создания лекарственных препаратов и пищевых добавок, используя их в качестве субстанций.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по получению сухого экстракта гипотензивного действия из растительной композиции, включающей *Menthae piperitae* L., *Leonuri turkistanicus* Krecz. et Kupr., *Crataegi sanguineae* Pall., *Equiseti arvensis* L., его стандартизации, научному обоснованию состава и технологии биологически активной добавки в форме капсул на основе данного экстракта, установлению норм качества, определению стабильности и разработке рекомендаций по применению в медицинской практике.

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».

Целью исследования является получение сухого экстракта гипотензивного действия из композиции местных лекарственных растений (*Menthae piperitae* L., *Leonuri turkistanicus* Krecz. et Kupr., *Crataegi sanguineae* Pall., *Equiseti arvensis* L.) и разработка технологии биологически активной добавки в форме капсул на его основе.

Задачи исследования:

по результатам анализа литературы и маркетинговых исследований научно обосновать актуальность расширения ассортимента лекарственных средств гипотензивного действия на основе природного сырья;

разработка технологии сухого экстракта по результатам изучения факторов, влияющих на высвобождение биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья;

в соответствии с требованиями действующих нормативных документов провести оценку качества полученного сухого экстракта, определить кинетику его влагопоглощения, а также изучить аминокислотный и элементный состав;

выбор состава и разработка научно обоснованной технологии БАД в форме капсул на основе сухого экстракта «Гипоседаф», установление норм качества;

определение условий хранения и срока годности полученного сухого экстракта и БАД в форме капсул на его основе;

подготовить нормативные документы на сухой экстракт гипотензивного действия и предоставить в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз с целью получения разрешения на производство и применение в медицинской практике;

подготовить и утвердить нормативные документы на биологически активную добавку в форме капсул.

В качестве объекта исследования выбран сухой экстракт «Гипоседаф», полученный из сбора сырья, широко используемых в медицинской практике лекарственных растений, таких как мята перечная (*Mentha piperita* L.), хвощ туркестанский (*Leonurus Turkistanica* L.), боярышник темно-красный (*Crataegus sanguineae* Pall.), хвоща полевого (*Equiseti arvensis* L.), а также разработанная на его основе биологически активная добавка в форме капсул.

Предметом исследования является разработка технологии получения сухого экстракта из местного растительного сырья и биологически активной добавки на его основе в форме капсул, установление норм качества, определение срока годности и подготовка соответствующих нормативных документов.

Методы исследования. При проведении исследований использованы современные технологические, физические, физико-химические, биофармацевтические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработана технология получения сухого экстракта из

композиции сырья перечной мяты, пустырника туркестанского, боярышника темно-красного и хвоща полевого, определены оптимальные условия процесса экстракции;

впервые доказана зависимость кинетики влагопоглощения сухого экстракта «Гипоседаф» от влажности окружающей среды и поверхности образца, с использованием современных методов определены его макро- и микроэлементный, а также аминокислотный состав;

по результатам определения технологических и структурно-механических свойств сухого экстракта «Гипоседаф» был подобран состав и разработана оптимальная технология БАД в форме капсул;

определены качественные и количественные показатели сухого экстракта «Гипоседаф» и БАД на его основе, и доказано их соответствие требованиям, приведенным в нормативных документах;

экспериментально доказано, что сухой экстракт «Гипоседаф» обладает гипотензивным, успокаивающим и диуретическим действием, биоэквивалентным препаратам сравнения, а также не является токсичным.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы условия хранения и сроки годности сухого экстракта «Гипоседаф» и разработанной на его основе биологически активной добавки в форме капсул;

проведено апробирование технологии получения сухого экстракта «Гипоседаф» в промышленных условиях, на основании полученных результатов разработан и утвержден опытно-промышленный регламент;

разработаны соответствующие нормативные документы для получения разрешения на производство и применение в медицинской практике сухого экстракта «Гипоседаф», обладающего гипотензивным действием.

Достоверность результатов исследования. Результаты, полученные в ходе исследований, подтверждены современными физико-химическими (высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой), технологическими, биофармацевтическими, фармакологическими исследованиями, а также апробированием разработанных технологий в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке оптимального метода получения сухого экстракта гипотензивного действия из местного растительного сырья: листьев мяты перечной (*Folia Menthae piperitae* L.), травы пустырника туркестанского (*Herba Leonuri turkistanicus* Krecz. et Kupr.), плодов боярышника кроваво-красного (*Fructus Crataegi sanguineae* Pall.), травы хвоща полевого (*Herba Equiseti arvensis* L.), подборе состава и создании технологии пищевой добавки в форме капсул на основе данного экстракта, а также в установлении их норм качества.

Практическая значимость результатов исследования заключается в утверждении опытно-промышленного регламента на полученный сухой

экстракт, а также разработке совместно с ООО «Samarkand-England Eco-Medical» 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 биологически активной добавки в форме капсул. Это послужит расширению ассортимента выгодных в экономическом аспекте гипотензивных препаратов и пищевых добавок.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных при получении сухого экстракта гипотензивного действия и разработке технологии капсул на его основе:

в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз представлен проект фармакопейной статьи предприятия на сухой экстракт «Гипоседаф» (письмо ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» №41/11-5513 от 19 апреля 2024 года, письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате утверждения данного нормативного документа появится возможность производства эффективного лекарственного средства гипотензивного действия;

Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические условия (ТУ 310619568-004:2024) и Технологическая инструкция (ТИ 310619568-004:2024) на производство биологически активной добавки «Гипосартаф» в форме капсул. В результате появилась возможность производства пищевой добавки в форме капсул в ООО «BIO BOOST HOLD»;

совместно с ООО «Samarkand-England Eco-Medical» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на сухой экстракт «Гипоседаф» (ОПР 03874/04620617-1098-2024). В результате утверждения данного документа будет предоставлена возможность разработки и регистрации в установленном порядке нормативных документов на лекарственное средство гипотензивного действия;

по результатам доклинических исследований доказана специфическая фармакологическая активность и отсутствие острой токсичности сухого экстракта «Гипоседаф» (письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате появилась возможность производства безопасных препаратов и биологически активных добавок с достоверной гипотензивной активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 7 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 5 статей опубликованы в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, определены цели 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 **«Значение создания лекарственных средств гипотензивного действия на основе растительного сырья и перспективы развития технологии капсулирования»** приведены сведения о причинах возникновения гипертонии, статистике заболеваемости, лекарственных растениях, применяемых при лечении данной патологии. Также освещена значимость лекарственного сырья при разработке биологически активных добавок, преимущества капсул как лекарственной формы и перспективы их применения. В данной главе изложены результаты маркетингового анализа гипотензивных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан.

Во второй главе диссертации под названием **«Разработка технологии получения сухого экстракта гипотензивного действия»** особое внимание уделено разработке технологии экстракта гипотензивного действия, научно обоснованному выбору факторов, влияющих на процесс экстракции. Приведены результаты исследований по определению показателей качества полученного сухого экстракта, степени гигроскопичности, а также изучению его элементного и аминокислотного состава.

По рекомендации фармакологов для получения сухого экстракта «Гипоседаф» были использованы следующие 4 растения с достаточной сырьевой базой и утвержденными соответствующими ВФС: плоды боярышника кроваво-красного, трава зопника туркестанского, листья мяты перечной, трава хвоща полевого, которые были взяты для сбора в соотношении 1:1:2:3. Экстракт получали методом мацерационной циркуляции, широко применяемым на отечественных фармацевтических предприятиях.

При разработке технологии получения сухого экстракта «Гипоседаф» были проведены эксперименты с различными концентрациями этилового спирта для выбора эффективного экстрагента. Полученные результаты показали, что выход

экстрактивных веществ имел самые высокие показатели при использовании 60 и 80% этилового спирта а максимальное количество флавоноидов выделялось при применении 70% этанола. В связи с чем, было установлено, что при получении сухого экстракта «Гипоседаф» необходимо экстрагировать сбор 70% этиловым спиртом (рис. 1).

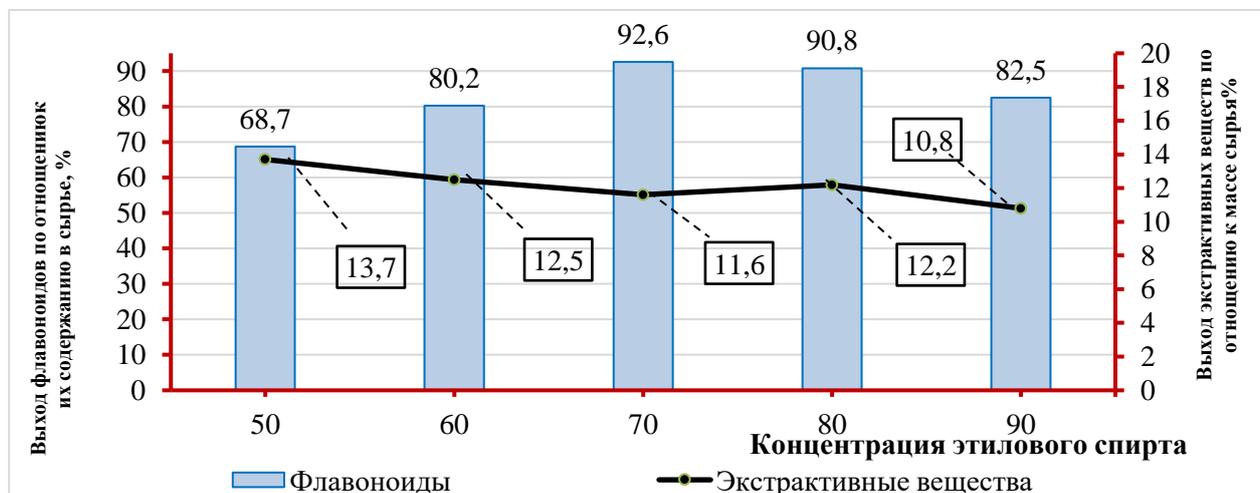


Рис. 1. Зависимость выхода флавоноидов и доли экстрактивных веществ из сбора лекарственных растений от концентрации этилового спирта

Следующим основным фактором при получении сухого экстракта из растительного сырья является степень его измельчения. Для проведения экспериментов растительное сырье сначала измельчали отдельно и просеивали через сито с диаметром отверстий 2, 4, 6, 8, 10 мм.

Согласно полученным результатам, из растительного сырья со степенью измельчения 2–3, 4–6, 6–8, 8–10 мм выход флавоноидов по отношению к их содержанию в исходном сырье составил 78,6%, 92,5%, 83,7%, 81,5%, соответственно. Таким образом, установлено, что для дальнейших исследований при экстракции флавоноидов из растительного сырья 70%-ным этиловым спиртом оптимальная степень измельченности сырья должна составлять 4–6 мм.

Для изучения влияния температуры на извлечение флавоноидов из сбора растительного сырья проводили экстракцию при следующих температурах: 20 ± 2 °C, 30 ± 2 °C, 40 ± 2 °C, 50 ± 2 °C. В результате анализа сухого остатка и выхода полученного экстракта было предложено для получения сухого экстракта «Гипоседаф» проводить экстракцию сбора растительного сырья при температуре 20 ± 2 °C (комнатная температура).

Результаты, полученные при определении изменения выхода флавоноидов с течением времени при экстракции растительного сбора, представлены в таблице 1.

На основании результатов анализа установлено, что экстракцию флавоноидов 70% этиловым спиртом из сбора растительного сырья следует проводить дважды по 4 часа.

Таблица 1.

Динамика процесса экстракции флавоноидов 70% этиловым спиртом из растительного сырья

Время отстаивания, час	Выход флавоноидов по отношению к их содержанию в сырье, %					
	взаимодействие 1-х фаз	взаимодействие 2-х фаз	взаимодействие 3-х фаз	взаимодействие 4-х фаз	взаимодействие 5-х фаз	взаимодействие 6-х фаз
	1	1,2	1,4	2,4	2,3	1,9
2	3,4	2,7	5,44	7,2	4,5	0,9
3	6,2	6,3	12,8	7,2	4,5	0,9
4	12,4	12,6	12,8			
5	26,5	23,4				
6	46,4	23,4				
7	46,4					

С целью дальнейшего повышения эффективности процесса экстракции флавоноидов из растительного сырья были изучены такие методы динамической экстракции, как экстракция с циркуляцией экстрагента и экстракция при постоянном перемешивании. На основании полученных результатов доказано, что время, затрачиваемое на процесс при использовании обоих динамических методов, одинаковое (10 часов), что почти в два раза меньше времени, затрачиваемого на метод мацерации (18 часов) (табл.2.)

Таблица 2.

Эффективность методов экстракции при извлечении флавоноидов 70% этиловым спиртом из растительного сырья

Вид экстракции	Порядок взаимодействия фаз	Выход экстрактивных веществ по отношению к массе сырья, %	Время, затраченное на процесс экстракции, час	Расход растворителя (гидромодуль)
Циркуляционная мацерация	1	6,5	4	1:4
	2	3,6	3	1:2,5
	3	1,7	3	1:2,5
	4	0,7	2	1:2,5
Метод постоянного перемешивания	1	6,2	4	1:10
	2	3,4	3	1:8,5
	3	2,1	3	1:7
	4	0,9	2	1:7
Метод мацерации	5-ти кратная экстракция	11,4	18 (общее)	1:14 (общее)

На основании вышеприведенных данных при получении сухого экстракта «Гипоседаф» было выбрано 3-х кратное экстрагирование растительного сырья методом циркуляционной мацерации 70% этиловым спиртом при комнатной температуре.

Для очистки экстракта от липофильных веществ растительный сбор массой 1 кг экстрагировали 70% этиловым спиртом 3-хкратно при комнатной температуре. Полученные экстракты объединяли, фильтровали и упаривали до густой массы, затем смешивали с водой в соотношении 1:1. Смесь обрабатывали пятикратно отдельно хлороформом, этилацетатом и экстракционным бензином. Полученные фракции упаривали до постоянной массы и анализировали.

Результаты показали, что при обработке этилацетатом и хлороформом потеря флавоноидов была значительно выше. Поэтому было решено в дальнейших исследованиях проводить очистку экстракта, полученного из растительного сбора, от липофильных веществ с помощью экстракционного бензина.

Экстракт, очищенный от липофильных веществ, сушили несколькими способами. Сушка экстрактов на оборудовании, отличном от сублимационной сушилки, оказалась очень сложной. Несмотря на то, что удалось высушить экстракт в распылительной сушилке, при температуре выходящего воздуха 70-80°C сухая масса приобрела воскообразную консистенцию и прилипла к стенкам сборника. После охлаждения до комнатной температуры воскообразная масса затвердела и была соскоблена. Это указывает на то, что распылительная сушилка также не подходит для сушки экстракта, полученного из сбора. Данное явление можно объяснить высоким содержанием в экстракте низкомолекулярных углеводов.

При получении сухого экстракта «Гипоседаф» после удаления липофильных веществ предложено проводить его сушку в лиофильной установке при температуре 85±2°C.

Качественные показатели сухого экстракта «Гипоседаф» были определены согласно требованиям фармакопейных статей «Экстракты» (ГФ РУз 1 изд.), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9 th edition). Полученные результаты приведены в табл.3.

Таблица 3.

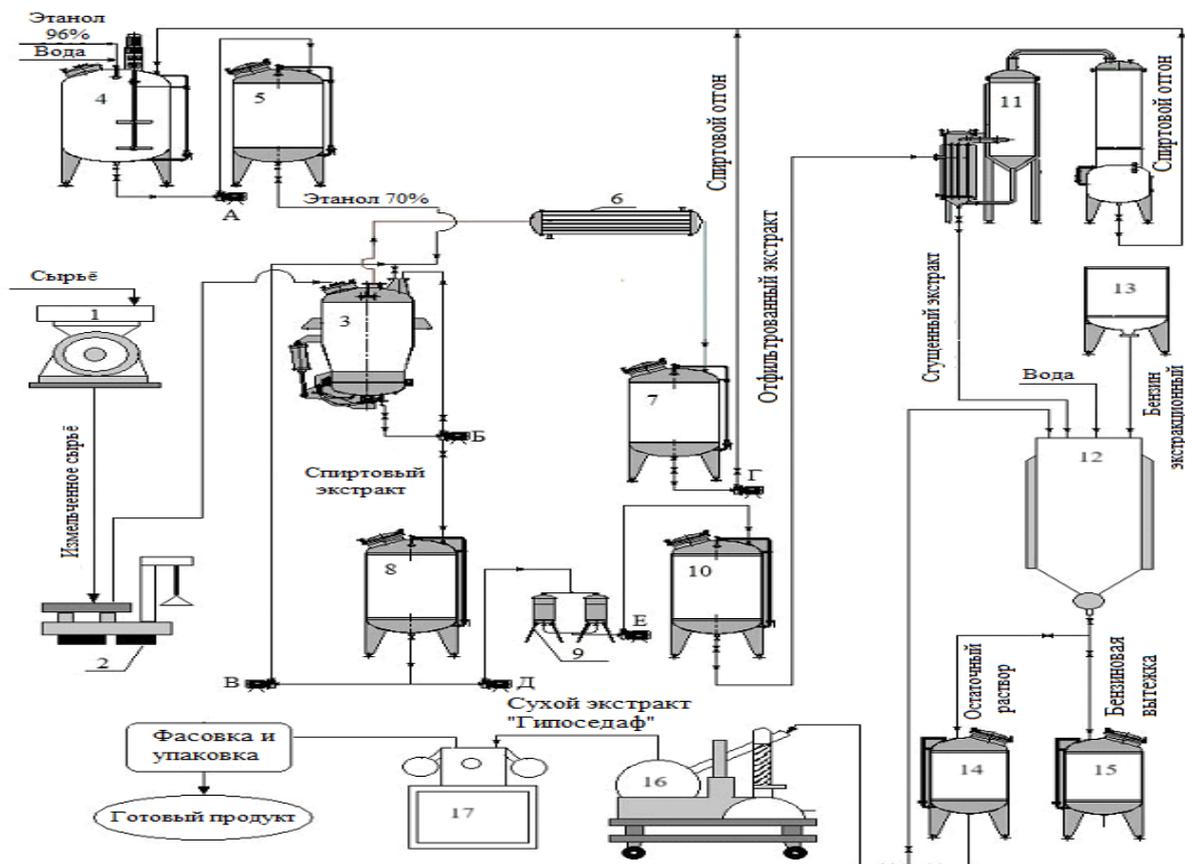
Результаты определения качественных показателей сухого экстракта «Гипоседаф»

№	Определяемый показатель	Нормы по НД	Результаты
1	Внешний вид	Сухой экстракт представляет собой гигроскопичный порошок со своеобразным запахом, светло-коричневого цвета,	соот-ет
2	Подлинность	Значение Rf для соответствующей точки исследуемого раствора должно совпадать с точкой Rf, полученной на хроматограмме стандартного раствора.	соот-ет
3	Потеря в массе при высушивании	Не более 5%	4,32 %
5	Тяжелые металлы	Не более 0,01%	соот-ет
6		Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин должно быть не менее 2,0%;	2,72% 2,53%

	Количественное содержание	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеонин, должно быть не менее 2,0%; Содержание суммы фенольных кислот в пересчете на галловую кислоту должно быть не менее 0,01% ; Содержание гликозидов в пересчете на глицирризин должно быть не менее 0,001%	0,016% 0,003%
7	Микробиологическая чистота	В 1 г сухого экстракта допускается наличие общего числа аэробных микроорганизмов – не более 10^4 КОЕ, дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^2 КОЕ, энтеробактерий, устойчивых к желчи, не более 10^2 КОЕ, при отсутствии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> . В 25 г сухого экстракта должны отсутствовать бактерии рода <i>Salmonella</i> .	соот-ет

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о соответствии качественных показателей сухого экстракта «Гипоседаф» требованиям, приведенных в нормативных документах.

На рис.2 приведена аппаратно-технологическая схема производства сухого экстракта «Гипоседаф».



1 – молотковая мельница, 2 – весы, 3 – экстрактор, 4 и 13 – мерники, 5, 7, 8, 10, 14 и 15 – сборники, 6 – холодильник, 9 – пресс фильтр, 11 – циркуляционно-испарительная установка, 12 – реактор, 16 – роторно-испарительная установка, 17 – лиофильная сушка.

Рис.2. Аппаратно-технологическая схема производства сухого экстракта «Гипоседаф»

Гигроскопичность сухого экстракта была определена методом, приведенным в Европейской фармакопее (Ph. Eur. 7.0, vol. 1 general texts 5.11) и ГФ РУз (I издание). Полученные результаты представлены на рис. 3 и 4.

Данные, полученные в ходе исследований, подтвердили, что сухой экстракт «Гипоседаф» обладает высоким показателем гигроскопичности, и этот показатель прямо пропорционален относительной влажности окружающей среды и площади поверхности образца.

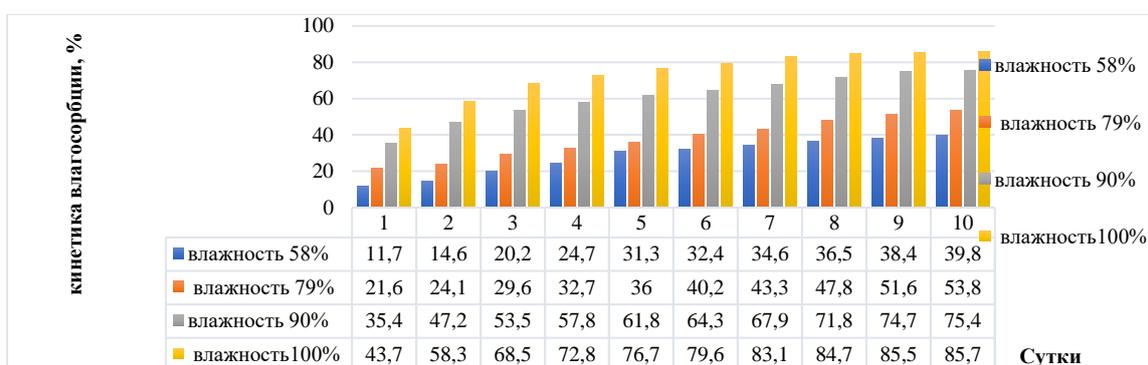


Рис.3. Зависимость кинетики влагосорбции сухого экстракта «Гипоседаф» от влажности окружающей среды

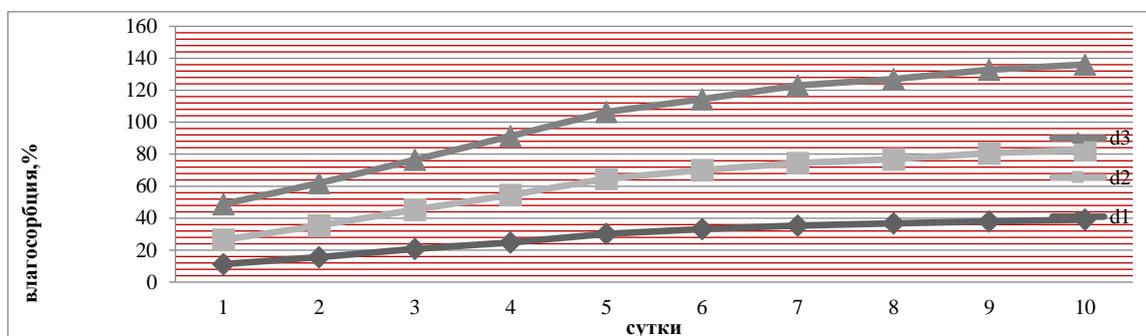


Рис.4. Зависимость кинетики влагосорбции сухого экстракта «Гипоседаф» от площади поверхности образца

Изучение элементного состава сухого экстракта проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой ICP MS. Элементы, содержащиеся в сухом экстракте, по количественному содержанию (мкг/г) были классифицированы следующим образом: макроэлементы (К – 65 000, Са – 10 000, Mg – 9100), миллиэлементы (Р – 4000, Na – 4300, Al – 460, Fe – 280, Mn – 53, Zn – 47, Sr – 47, Rb – 39, В – 32), микроэлементы (Ti – 13, Cu – 6.9, Ni – 4.10, Li – 2.10, Mo – 1.40, Cr – 1.20, Ag – 1.10, Se – 0.50, Ce – 0.32, Ga – 0.170, Y – 0.150, Nd – 0.130, Sb – 0.110, Sn – 0.076, Th – 0.071, Zr – 0.067, Pt < 0.05, Au < 0.05, Pr – 0.04, Sm – 0.028, наноэлементы (Gd – 0.18, Ta – < 0.01, Tl < 0.01, Eu – 0.01, Dy – 0.01, Er – 0.01, Yb – 0.01, Tь – < 0.01, Tm – < 0.01, Hf < 0.01, Be – 0.006, Ho – 0.006, In – 0.001). Фактически установленные количества тяжелых металлов и мышьяка в сухом экстракте «Гипоседаф» полностью соответствовали требованиям ГФ РУз и ВОЗ. Содержание свинца в сухом экстракте составило 0,750 мкг/г, кадмия – 0,012 мкг/г, мышьяка – 0,10 мкг/г. Ртуть не обнаружена.

В результате исследований установлено, что сухой экстракт «Гипоседаф» содержит 20 видов аминокислот, из которых 10 являются незаменимыми. При этом в значительных количествах выявлены следующие аминокислоты: гистидин, цистеин, тирозин, метионин, валин, аспарагин и лейцин. Общее количество аминокислот составило 29,15 мкг/г. Из общего количества

выявленных аминокислот 46,5% являются незаменимыми, а 53,5% – заменимыми.

Третья глава диссертации, названная «Разработка технологии капсул гипотензивного действия» посвящена научному обоснованию состава и разработке технологии БАД в форме капсул, а также определению соответствия показателей качества требованиям действующих нормативных документов.

В результате определения структурно-механических показателей экстракта установлено, что ширина отдельных кристаллов составляет от 1,87 мкм до 6,23 мкм, а длина от 6,41 мкм до 18,69 мкм. Отношение средней длины частиц к средней ширине меньше 3:1, т.е. кристаллы анализируемой субстанции имеют пластинчатую форму и характеризуются стержневидной и анизодиаметрической структурой (рис. 5).

Определение технологических показателей сухого экстракта «Гипоседаф» проводили по методам, приведенным в ГФ РУз I-го издания и ГФ XIV издания (РФ). При определении фракционного состава было установлено, что основная часть данной субстанции, а именно 65,3%, состоит из частиц размером менее 250 мкм.

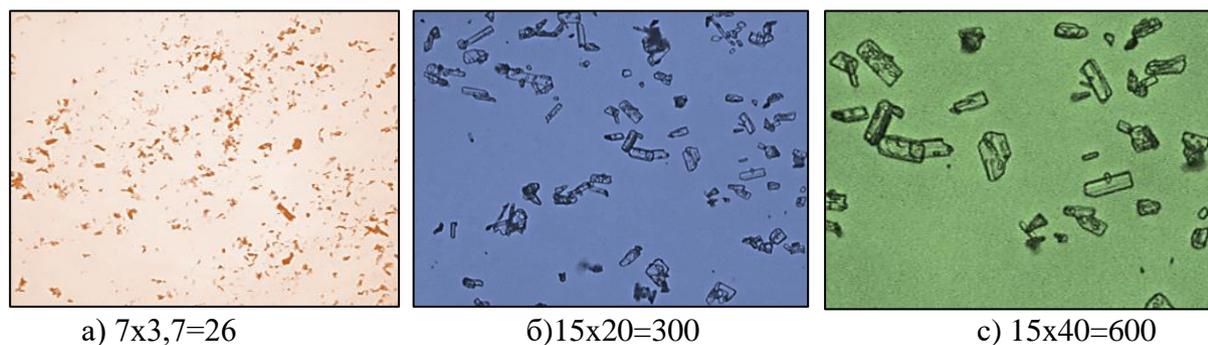


Рис.5. Микрофотография образца сухого экстракта «Гипоседаф» при различных увеличениях

Частицы размером более 1000 мкм составили всего 1,9%, во фракции – 1000+500 мкм содержалось 10,5%, во фракции –500+250 мкм – 22,3% частиц. Следовательно, сухой экстракт «Гипоседаф» представляет собой полидисперсный порошок, состоящий в основном из мелких частиц. Показатель сыпучести определяли без вибрации и с вибрацией. При этом были получены следующие результаты: $0,85 \pm 0,09 \cdot 10^{-3}$ кг/с и $1,27 \pm 0,11 \cdot 10^{-3}$ кг/с соответственно. Поскольку сыпучесть не соответствовала требуемому уровню, такой технологический показатель как угол естественного откоса, также показал отрицательные результаты: он составил 54 ± 4 градуса. Уплотняемость сухого экстракта «Гипоседаф» составила $0,50 \pm 0,07$ см³. Еще одним основным технологическим показателем для сухих экстрактов и особенно важным для капсулированной формы, была насыпная плотность до и после уплотнения, которая составила $358,2 \pm 23,9$ кг/м³ и $463,2 \pm 19,7$ кг/м³ соответственно. Результаты определения технологических свойств сухого экстракта «Гипоседаф» показали, что они неудовлетворительны и для создания БАД в

форме капсул требуют добавления ряда вспомогательных веществ, а также проведения стадии гранулирования.

По рекомендации фармакологов доза сухого экстракта «Гипоседаф» была установлена равной 300 мг. Исходя из значения насыпной плотности, была определена целесообразность использования желатиновых капсул размера № 0.

Для БАД в форме капсул было апробировано более 20 составов. В табл.5 приведены составы капсулируемых масс, показавших положительные технологические свойства в процессе анализа. Учитывая вышеизложенное, наиболее оптимальным составом для капсулы был выбран состав Т-3.

Таблица 5.

Результаты исследования технологических показателей капсулируемой массы на основе сухого экстракта «Гипоседаф»

№	Составы	Сыпучесть 10 ⁻³ кг/с	Насыпная плотность, кг/м ³	Угол естественного откоса, градус	Доля фракций размером 0,2–0,5 мм, %	Остаточная влажность, %	Распадаемость, мин
1	СЭ «Гипоседаф» 300 мг Лактозы моногидрат 57 мг Кальций карбонат 13 мг Картофельный крахмал 26 мг Магния стеарат 4 мг Этиловый спирт 70%	4,47± 0,88	447± 20,52	37,19± 1,08	82,12± 1,75	3,12± 0,27	12,8± 1,23
2	СЭ «Гипоседаф» 300 мг Лактозы моногидрат 38 мг Кукурузный крахмал 32 мг Аэросил 26 мг Магния стерат 4 мг Этиловый спирт 70%	5,76± 1,08	569± 16,36	38,07± 1,68	91,17± 1,48	4,42± 0,44	11,69± 1,85
3	СЭ «Гипоседаф» 300 мг Лактозы моногидрат 52 мг Аэросил 20 мг МКЦ (101) 24 мг Кальция стеарат 4 мг Этиловый спирт 70%	5,18± 0,95	618± 20,21	35,15± 1,63	97,39± 1,08	4,12± 0,28	9,12± 0,22
4	СЭ «Гипоседаф» 300 мг Лактозы моногидрат 24 мг Аэросил 30 мг МКЦ (101) 42 мг Магния стеарат 4 мг Этиловый спирт 90%	4,68± 0,78	612± 17,74	36,23± 1,69	92,28± 1,89	3,56± 0,19	10,87± 0,59
5	СЭ «Гипоседаф» 300 мг Кальций карбонат 26 мг Аэросил 20 мг МКЦ (101) 50 мг Кальция стеарат 4 мг Этиловый спирт 90%	4,03± 1,23	687± 18,19	40,02 ±1,28	87,7 ±0,68	4,25± 0,28	10,17± 0,43

Учитывая физико-химические и технологические свойства сухого экстракта «Гипоседаф», было решено приготовить капсулируемую массу по выбранному составу методом влажного гранулирования. Для этого сухой экстракт «Гипоседаф» и указанные наполнители просеивали через сито с диаметром отверстий 150 мкм и перемешивали до получения однородной массы. Затем массу опрыскивали 70% этиловым спиртом до получения массы умеренно влажной консистенции. Увлажненную массу пропускали через сито с диаметром отверстий 3000 мкм, сушили в сушильном шкафу при температуре 40–50°C до оптимальной влажности и гранулировали. Высушенные гранулы пропускали через сито с диаметром отверстий 1000 мкм. Полученные гранулы опудривали рассчитанным количеством смеси аэросила и стеарата кальция. Готовую массу фасовали в капсулы размера 0 по 400 мг.

Результаты сравнительного изучения технологических показателей сухого экстракта и капсулируемой массы показали увеличение средних размеров частиц капсулируемой массы по сравнению с таковыми показателями сухого экстракта. Сыпучесть капсулируемой массы также изменилась в положительную сторону. Этот показатель увеличился с $1,27 \cdot 10^{-3}$ кг/с до $5,18 \cdot 10^{-3}$ кг/с. Аналогично увеличилась и насыпная плотность (с 358,2 кг/м³ до 618 кг/м³). Если угол естественного откоса сухого экстракта «Гипоседаф» имел неудовлетворительное значение (54 градуса), то у капсулируемой массы этот показатель уже имел положительный результат (35,15 градуса). При этом остаточная влажность экстракта составила 4,95%, а этот же показатель капсулируемой массы снизился до 4,12% (табл. 6).

Таблица 6.

Сравнительное изучение технологических показателей сухого экстракта и капсулируемой массы

Исследуемые показатели	Единица измерения	Анализируемые массы	
		сухой экстракт «Гипоседаф»	капсулируемая масса
Фракционный состав, мкм	%	1,96	6,2
+1000			
-1000+500		10,51	29,7
-500+250		22,25	33,6
-250+160		48,36	20,2
-160		16,62	10,3
Сыпучесть	10 ⁻³ кг/с	1,27	5,18
Насыпная плотность	кг/м ³	358,2	618
Угол естественного откоса	градус	54	35,15
Остаточная влажность	%	4,95	4,12

Капсулы «Гипосартаф» распались в течение 10 мин 15 секунд, что не превышает предел в 20 минут, установленный нормативными документами.

Средняя масса капсулы составила 0,954 г с отклонением $\pm 5,7\%$, а масса инкапсулированного вещества – 0,450 г с отклонением 1,4%. То есть показатели отклонения массы не превышали 10%, указанных в ГФ РУз I изд. Общее содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин составило не менее 2,0% (2,55%).

Согласно результатам микробиологического анализа, капсулы «Гипосартаф» полностью соответствуют требованиям ГФ РУз I изд.: бактерии семейств *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* не обнаружены, количество аэробных бактерий и грибов не превышало установленных норм (10^4 и 10^2 , соответственно). По результатам проведенных исследований установлено, что капсулы «Гипосартаф» на основе сухого экстракта гипотензивного действия по показателям качества соответствуют требованиям ГФ РУз I изд. и ГФ XIV изд (РФ).

В четвертой главе диссертации, названной «Определение срока годности сухого экстракта и БАД, полученной на его основе» представлены исследования по определению стабильности сухого экстракта и БАД в капсулированной форме. Эти исследования проводили методом долгосрочного хранения с использованием различных упаковочных материалов (для сухого экстракта – 3 вида, для БАД – 2 вида). Установлено, что все виды упаковочных материалов позволяют сохранять постоянство качественных и количественных показателей сухого экстракта гипотензивного действия и БАД в форме капсул в течение 2 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При получении сухого экстракта с гипотензивным действием были изучены факторы, влияющие на процесс экстракции, и в качестве оптимального экстрагента был выбран 70% этиловый спирт. Степень измельченности растительного сырья составила 4–6 мм, гидромодуль 1:9, процесс экстракции при комнатной температуре длился 9 часов. Разработанная на основе полученных результатов технология экстракта успешно апробирована в промышленных условиях на СП ООО «Samarkand-England Eco-Medical».

2. Качественные показатели полученного сухого экстракта оценивались в соответствии с требованиями ГФ РУз I изд. и European Pharmacopoeia, 9 th edition («Extracts»). Установлено, что содержание суммы флавоноидов в экстракте в пересчете на рутин и лютеонин должно быть не менее 2%, фенольных кислот в пересчете на галловую кислоту – не менее 0,01%, гликозидов в пересчете на глицирризин – не менее 0,001%.

3. Общее содержание аминокислот в сухом экстракте «Гипоседаф» составило 29,15 мг. Из них 46,5% составляют незаменимые аминокислоты и 53,5% – заменимые. Анализ макро- и микроэлементов сухого экстракта показал наличие 61 элемента, при этом было доказано, что содержание тяжелых металлов и мышьяка не превышало пределов, установленных

Санитарно-эпидемиологическими правилами и нормами, а также требованиями ГФ РУз I изд.

4. С целью подбора состава БАД в форме капсул были использованы различные вспомогательные вещества, что позволило снизить и привести к норме высокую гигроскопичность сухого экстракта, зависящую от влажности внешней среды и поверхности образца. Также установлено, что в положительную сторону изменилась сыпучесть капсулируемой массы (от $1,27 \cdot 10^{-3}$ кг/с до $5,18 \cdot 10^{-3}$ кг/с), насыпная плотность (от $358,2$ кг/м³ до 618 кг/м³) и угол естественного откоса (от 54 до $35,15$ градусов). Предложена технология капсул по этому составу.

5. Доклинические исследования сухого экстракта проводились в ООО «МЕТНPHARM». Согласно полученным результатам была доказана гипотензивная, седативная и диуретическая активность сухого экстракта. Срок годности сухого экстракта «Гипоседаф» и полученной на его основе БАД в форме капсул установлен равный 2 годам.

6. По результатам проведенных исследований разработана фармакопейная статья предприятия на сухой экстракт «Гипоседаф» и передана на рассмотрение в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз.

Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан разработаны и утверждены Технические условия (ТУ 310619568-004:2024) и Технологическая инструкция (ТИ 310619568-004:2024) на биологически активную добавку «Гипосартаф».

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

SAFAROVA DIYORA TOLIBOVNA

**OBTAINING A DRY EXTRACT WITH HYPOTENSIVE EFFECT AND
DEVELOPING A CAPSULE TECHNOLOGY BASED ON IT**

15.00.01 – technology of medicines

**ABSTRACT OF THE DOCTOR'S DISSERTATION (PhD)
IN PHARMACEUTICAL SCIENCES**

Tashkent – 2024

The theme of the dissertation (DSc) is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2023.4.PhD/Far74

Dissertation is carried out at the Tashkent pharmaceutical Institute.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page of the Scientific Council to address (www.pharmi.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" at address (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Maksudova Firuza Khurshidovna**
Doctor of pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Official opponents: **Nazarova Zarifa Alimdzhonovna**
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Khalilov Ravshanjon Muratdjanovich
Doctor of Technical Sciences, Senior Researcher

Leading organization: **State Institution "Center for Pharmaceutical Product Safety"**

Defense will take place on «29» October 2024 at 15⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address:100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek str 45, phone +99871 256-37-38, fax +99871 256-45-04, e-mail:info@pharmi.uz.).

The dissertation is available at the Information Resource Centre of Tashkent pharmaceutical institute (№ 62). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

Abstract of dissertation sent out on «15» October 2024.
(Mailing Protocol Registry № 62 on «15» October 2024).



K.S.Rizayev
Chairman of the Scientific Council on conferment of Academic degrees, D.M.Sc.

E.S. Karieva
Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of Academic degrees, D.Ph.Sc., Professor

F.F.Urmanova
Chairman of the Scientific seminar under Scientific Council on conferment of Academic degrees, D.Ph.Sc., Professor

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

The objective of the research is the obtaining a dry extract with hypotensive action from a composition of local medicinal plants (*Menthae piperitae* L., *Leonuri turkistanicus* Krecz. et Kupr., *Crataegi sanguineae* Pall., *Equiseti arvensis* L.) and the development of a technology for a biologically active supplement in the form of capsules based on it.

The object of the research was selected the dry extract «Giposedaf», obtained from a collection of raw materials widely used in medical practice medicinal plants, such as peppermint (*Méntha piperíta* L.), Turkestan horsetail (*Leonúrus Turkistanica* L.), dark red hawthorn (*fructus Crataegus sanguineae* Pall), field horsetail herb (*Herba Equiseti arvensis* L.), as well as a biologically active supplement in the form of capsules developed on its basis.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, a technology was developed for obtaining a dry extract from a composition of raw materials of peppermint, Turkestan horsetail, dark red hawthorn and horsetail, and optimal conditions for the extraction process were determined;

for the first time, the dependence of the kinetics of moisture absorption of the dry extract «Giposedaf» on the humidity of the environment and the surface of the sample was proven using modern methods, its macro- and microelement, as well as amino acid composition, were determined;

based on the results of determining the technological and structural-mechanical properties of the dry extract «Giposedaf», the composition was selected and the optimal technology for the dietary supplement in the form of capsules was developed;

the qualitative and quantitative indicators of the dry extract «Giposedaf» and dietary supplements based on it were determined, and their compliance with the requirements specified in the regulatory documents was proven;

it has been experimentally proven that the dry extract «Giposedaf» has a hypotensive, sedative and diuretic effect, bioequivalent to the comparison drugs, and is also non-toxic.

Implementation of research results. Based on the results in obtaining a dry extract with hypotensive action and developing capsule technology based on it:

a draft pharmacopoeial article of the enterprise on the dry extract «Giposedaf» was submitted to the State Institution «Center for Pharmaceutical Product Safety» under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (letter of the State Institution «Center for Pharmaceutical Product Safety» No. 41/11-5513 dated April 19, 2024, 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 antihypertensive drug;

The Committee for Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health of the Republic of Uzbekistan approved the Technical Conditions (Ts 310619568-004:2024) and Technological Instructions (TI 310619568-004:2024) for the production of the biologically active additive «Giposedaf» in the form of capsules.

As a result, it became possible to produce the food additive in the form of capsules at «BIO BOOST HOLD» LLC;

together with «Samarkand-England Eco-Medical» LLC, a pilot industrial regulation for the dry extract «Giposedaf» (PIR 03874/04620617-1098-2024) was developed and approved. As a result of the approval of this document, it will be possible to develop and register, in the established manner, regulatory documents for the hypotensive drug;

based on the results of preclinical studies, the specific pharmacological activity and absence of acute toxicity of the dry extract «Giposedaf» have been proven (letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result, it became possible to produce safe drugs and biologically active supplements with reliable hypotensive activity.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 113 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Safarova D.T., Maksudova F.Kh., Karaeva N.Y. "Hyposedaf" dry extract's amino acid and elemental composition study"// American journal of biomedical science & pharmaceutical innovation.-2024.-Vol 4.-pp.102-112 (ISSN – 2771-2753; ResearchBib=9,7).

2. Safarova D.T., Maksudova F.X., Uzoqova N.R. «Giposedaf» quruq ekstraktning struktura-mexanik va texnologik ko'rsatgichlarini o'rganish// Farmatsiya.- 2024.-№1.-B.58-62 (15.00.00; 31.03.2023 й.; 335).

3. Safarova D.T., Maksudova F.X., Sadikova N.S. Research on the amino acid composition of "Hyposedaf" dry extract and its antihypertensive properties //Naturalista Campano.-2024.- Vol. 28-Issue 1.-P.625-629 (ISSN: 1827-7160; WOS).

4. Сафарова Д.Т., Максудова Ф.Х., Турсунова М.Х. Изучение острой токсичности и специфической активности сухого экстракта «Гипоседаф»//Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2024. -№1.-С.173-179 (15.00.00., №6).

5. Сафарова Д.Т., Максудова Ф.Х., Турсунова М.Х. Изучение седативного и диуретического действия сухого экстракта «Гипоседаф» //Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2024.-№1.-С.179-185 (15.00.00., №6).

6. Safarova D.T., Raximova M.A., Maksudova F.X. «Giposedaf» kapsulasining tarkibini tanlash va texnologiyasini ishlab chiqish// Farmatsevtika jurnali.-2024.-№1.-B.55-60 (15.00.00., №2).

7. Safarova D.T., Vaxidova N.M., Maksudova F.X. Gipotenziv ta'sirga ega quruq ekstrakt olish texnologiyasini ishlab chiqish //Farmatsevtika jurnali.-2024.-№2.-B.40-49 (15.00.00., №2).

II бўлим (II часть, II part)

8. Safarova D.T., Madraximov Sh.N. Gipertoniya qo'llaniladigan mahalliy dori vositalarining assortimenti tahlili //“Farmatsevtika sohasining bugungi holati: muammolar va istiqbollar” mavzusidagi III xalqaro ilmiy-amaliy anjuman materiallari. Toshkent. - 2022. - B.77-78.

9. Safarova D.T. Obtaining dry extracts by spray drying for the development of antihypertensive drugs // International scientific conference. Actual problems of the chemistry of natural compounds. Tashkent. - 2023. - P.329.

10. Safarova D.T., Maksudova F.X., Uzoqova N.R. “Giposedaf” quruq ekstraktning mikroskopik tuzilishi o'rganish // «Yangi O'zbekiston innovatsiya, fan va ta'lim» respublika ko'p tarmoqli ilmiy konferensiya materiallari (2-qism). Toshkent. - 2023. - B.102.

11. Safarova D.T., Maksudova F.X., Uzoqova N.R. Gipotenziv ta'sirga ega quruq ekstraktning texnologik xossalarini aniqlash// «Yangi O'zbekiston innovatsiya, fan va ta'lim» respublika ko'p tarmoqli ilmiy konferensiya materiallari (2-qism). Toshkent. 2023. - B.113.

12. Safarova D.T., Maksudova F.X., Xudoyqulova S.A. Giposedaf quruq ekstraktining sifat ko'rsatgichlarini baholash // Collection of materials from the scientific and practical conference "Modern achievements and prospects of pharmaceutical technology". - Toshkent. - 2024. - B.442-443.

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

Bosmaxona litsenziyasi:



9338

Bichimi: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» garniturası.
Raqamli bosma usulda bosildi.
Shartli bosma tabog‘i: 3,5. Adadi 100 dona. Buyurtma № 38/24.

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