

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ХУСЕНОВА ШАХНОЗА ШУХРАТОВНА

**ЯЛЛИГЛАНИШГА ҚАРШИ МУРАККАБ ТАРКИБЛИ «ДИАБДЕРМ»
КРЕМ ВА СПРЕЙ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.01 – дори технологияси

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

Тошкент-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Хусенова Шахноза Шухратовна

Яллиғланишга қарши мураккаб таркибли «Диабдерм» крем ва спрей технологиясини ишлаб чиқиш..... 3

Хусенова Шахноза Шухратовна

Разработка технологии противовоспалительного крема и спрея «Диабдерм» сложного состава..... 21

Khusenova Shakhnoza Shukhratovna

Development of technology for anti-inflammatory cream and spray «Diabderm» of complex composition..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ХУСЕНОВА ШАХНОЗА ШУХРАТОВНА

**ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ МУРАККАБ ТАРКИБЛИ «ДИАБДЕРМ»
КРЕМ ВА СПРЕЙ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.01 – дори технологияси

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

Тошкент-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.PhD/Far.63 рақами билан уйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Файзуллаева Нодира Султановна фармацевтика фанлари номзоди, доцент
Расмий оппонентлар:	Олимов Нemat Каюмович фармацевтика фанлари доктори, профессор Абдурахманов Бахтияр Алимович техника фанлари фалсафа доктори
Етакчи ташкилот:	Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «1» ноябр соат 12⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел. (+99871)256-37-38, факс (+99871)256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (47 рақами билан руйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871)256-37-38.

Диссертация автореферати 2023 йил «16» 10 куни тарқатилди (2023 йил «16» 10 даги 47 рақамли реестр баённомаси).



К.С.Ризаев

Илмий даражалар берувчи
Илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

Ё.С. Кариева

Илмий даражалар берувчи
Илмий кенгаш илмий котиби,
ф.ф.д., профессор

Ф.Ф. Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Халқаро диабет федерацияси (IDF) статистик маълумотларига кўра, 2023 йил бошида дунёда 20 ёшдан 79 ёшгача бўлган 537 миллиондан ортиқ одам қандли диабет билан касалланган, йил якунига келиб эса ушбу кўрсаткич 15% ортган. Қандли диабет нейропатия, нефропатия ва ретинопатия каби асоратларга, айниқса нервларнинг ва оёқларни қон томирларининг шикастланиши кўринишида ифодаланиб диабетик оёқ синдромига олиб келади. Шунинг учун қандли диабет асоратларини даволаш ва олдини олишда қўлланиладиган дори препаратлар ва даволовчи косметик воситаларни ишлаб чиқиш, сифат ва миқдор кўрсаткичларини таҳлил қилиш, специфик фаоллигини аниқлаш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида бугунги кунда диабетик оёқ синдромида фойдаланиш учун турли монофаол ва комбинирланган дори ва даволовчи косметик воситаларни бемор учун қулай шаклларда илғор технологияларини яратиш, ассортиментини кенгайтириш, самарадорлиги ва хавфсизлигини исботлаш ҳамда аҳолига етказиб бериш борасида илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, кенг спектрли терапевтик ва профилактик таъсирга эга бўлган мураккаб композицияларнинг муайян таркибини танлаш, ишлаб чиқилган препаратнинг сифат меъёрларини белгилаш, яроқлилик муддатини таъминлаш мақсадида қадок турини танлаш каби илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда доривор ўсимликлар сақлаган сиртга қўллаш учун мўлжалланган даволовчи профилактика парафармацевтика маҳсулотларни ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш, сифатли ва иқтисодий жиҳатдан самарадор дори ва даволовчи косметик воситаларни ассортиментини кенгайтириш бўйича муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг иккинчи иловаси, 85-бандида «Фармацевтика sanoати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баробар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80% га етказиш...»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада Ўзбекистонда таркибида ҳам синтетик, ҳам табиий хом ашёлар сақлаган кам захарли ва яллиғланишга қарши таъсирга эга мураккаб таркибли даволовчи косметик воситаларини яратиш, уларнинг специфик самарадорлиги ва турғунлигини таъминлаш, маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналарга татбиқ этиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги «2022–2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-55-сонли Фармони¹, 2020 йил 10 апрелдаги «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги «2022–2026 йилларг Республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги ПФ-55-сонли Фармони

мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ-4670-сон, 2020 йил 10 апрелдаги «Ўзбекистон Республикасида халқ таълим ва табиғий ресурсларни 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 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 илмий тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қандли диабет касаллигининг асорати бўлмиш тери касалликлари ва диабетик оёқ синдромини олдини олиш ва сиртдан даволашда доривор ўсимликлардан фойдаланиш истиқболлари ҳамда уларни таъсир механизмини ўрганиш бўйича республикамизнинг қатор олимлари А.О. Охунов, Ф.М. Абдурахманов, Т.Т. Камалов, З.Н. Эргашева, З.А. Нурузова, М.В. Залялиева, Т.П. Пулатова, Т.М. Махмудов, Х.У.Алиев, З.У.Усманова, А.А. Абидов, А.А. Жураева, Г.Ю. Маликова, Х.М. Комилов, М.Х. Санавова ва б. томонидан олиб борилган илмий изланишлар алоҳида ўрин тутди.

Дунё миқёсида эса ушбу касалликни даволаш усуллари, антидиабетик воситаларни ишлаб чиқиш, уларнинг фаоллигини аниқлаш бўйича изланишлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: Bakker K., Apelqvist J., Lipsky B.A., Van Netten J.J., Schaper N.C., Van Acker K., Peyrot M., Stephan Morbach., Joachim Kersken., Ralf Lobmann, Chen K., Chen H., Mol M.M., Хлебникова А.Н., Марычева Н.В., Сайбель О.Л., Даргаева Т.Д., Хаджиева З.Д., Тигиева З.Б., Алейникова Н.С., Губанова Л.Б., Крахмалев И.С., Храминин В.Н., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Доронина Л.П., Соколова Г.А., Корнишева В.Г., Белова С.Г., Чабан А.А., Степанова Э.Ф., Верниковский В.В., Морозов А.В. ва б.

Мазкур диссертация ишида келтирилган «Диабдерм» йиғмаси таркиби, йиғмадан олинган суюқ экстракт ҳамда унинг асосидаги даволовчи косметик воситалар таркиби, технологиясини ҳамда сифат меъёрларини ва биосамарадорлигини аниқлаш, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий доривор ўсимликлардан тузилган «Диабдерм» йиғмаси асосида олинган суяқ экстракт, уни сақловчи даволовчи косметик воситалар таркиби, технологиясини ҳамда сифат меъёрларини ва биосамарадорлигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тери яллиғланиш касалликларни олдини олиш ва даволаш учун мўлжалланган «Диабдерм» йиғмасидан суяқ экстракт олиш технологиясини ва унинг сифат меъёрларини белгилаш;

математик моделлаштириш усулида «Диабдерм»дан суяқ экстракти асосида спрей ва крем таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш;

«Диабдерм» спрей ва кремнинг сифат меъёрларини белгилаш;

«Диабдерм» кремнинг биологик самарадорлигини аниқлаш;

«Диабдерм» суяқ экстракти, унинг асосидаги спрей ва кремни қадоқлаш учун турли қадоқ турини танлаш ҳамда сақлаш шароити ва муддатини аниқлаш;

«Диабдерм» мураккаб таркибли спрей ва кремни тиббиёт амалиётига жорий қилиш учун меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти янги кўп таркибли яллиғланишга қарши таъсирга эга «Диабдерм» йиғмаси асосидаги суяқ экстракт, ундан олинган даволовчи косметик спрей ва крем танланган.

Тадқиқотнинг предмети «Диабдерм» йиғмаси асосида олинган суяқ экстракт технологияси, унинг асосида сиртга ишлатиш учун мўлжалланган мураккаб таркибли спрей ва крем таркиби ва технологияси ҳамда сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, яроқлилиқ муддатини аниқлаш ва тегишли меъёрий ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишини бажаришда замонавий технологик, физикавий, физик-кимёвий (юқори самарали суяқлик хроматографияси, спектрофотометрия), биофармацевтик, фармакологик таҳлил усуллардан ва таҳлил натижаларига статистик ишлов беришда замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор маҳаллий доривор ўсимлик хом ашёларидан тузилган яллиғланишга қарши «Диабдерм» йиғмасидан биологик фаол моддалар мажмуасини сақловчи суяқ экстракт олиш технологияси ишлаб чиқилган;

илк бор 3x3 лотин квадрати усули ёрдамида «Диабдерм» спрей такриби ва технологияси ишлаб чиқилган;

математик моделлаштиришнинг 4x4 лотин квадратининг 3 омиллик каср режасидан фойдаланган ҳолда «Диабдерм» кремнинг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

«Диабдерм» йиғмасининг сон кўрсаткичлари ҳамда йиғма асосидаги суяқ экстракт, спрей ва кремнинг сифат меъёрлари белгиланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Диабдерм» суяқ экстракти, унинг асосидаги мураккаб таркибли спрей ва кремнинг сақланиш ва яроқлилиқ муддатлари белгиланган;

«Диабдерм» кремнинг биологик самарадорлиги *in vitro* тажрибаларда Л.Крувчинский усулида исботланган;

«Диабдерм» кремнинг ўзига хос фармакологик фаоллиги ва безарарлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий технологик, физик, физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик усуллардан фойдаланилганлиги, шунингдек, ишлаб чиқилган даволовчи косметик воситаларни саноат шароитида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий доривор ўсимлик хомашёсидан суюқ экстракт олишнинг мўътадил усули ишлаб чиқилганлиги, унинг асосида даволовчи косметик спрей ҳамда крем таркиби танланганлиги ва технологияси яратилганлиги, уларнинг сифатини таъминлайдиган мезонлар белгиланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Herbal additive » МЧЖ билан ҳамкорликда «Диабдерм» даволовчи косметик крем ва спрей учун Техник шартлари ва уларни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқномалар ишлаб чиқилганлиги ва тасдиқланганлиги билан изоҳланади, ҳамда яллиғланишга қарши воситалар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Яллиғланишга қарши мураккаб таркибли «Диабдерм» крем ва спрей технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Диабдерм» крем даволовчи косметик воситаси учун Техник шартлар (Ts 26532533-003:2022) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 26532533-003:2022) Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги кўмитаси томонидан тасдиқланган. Натижада «Herbal additive» МЧЖда диабетик оёқ синдромини даволаш ва олдини олиш учун фойдаланиладиган воситани ишлаб чиқариш имконини берган;

«Диабдерм» спрей даволовчи косметик воситаси учун Техник шартлар (Ts 26532533-005:2023) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 26532533-005:2023) Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги кўмитаси томонидан тасдиқланган. Натижада «Herbal additive » МЧЖда спрей шаклидаги диабет асоратларини даволаш учун воситани ишлаб чиқариш имконини берган;

даволовчи косметик воситаси «Диабдерм» креми учун махсус яллиғланишга қарши фаоллиги ва безарарлиги бўйича фармакологик синовлар ўтказилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли терапевтик фаолликга эга даволовчи косметик воситасини ишлаб чиқиш имконини берган.

Тақиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та халқаро, 3 та республика илмий-амалий анжуманида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация иши бўйича жами 19 илмий иш чоп этилган, булардан 6 та мақола ва 13 тезис. Жумладан, 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 республикада ва 3 та хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, адабиётлар шарҳи, учта бобда ўтказилган тажрибалар қисми, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил қилган.

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, тадқиқотларнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган. Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби **«Тери яллиғланиш касалликларга қарши сиртга қўлланиладиган воситалар технологиясининг ўзига ҳос томонлари»** деб номланган бўлиб, адабиётлар шарҳида тери яллиғланиши касалликларида сиртдан ишлатиладиган доривор ўсимликлар ва улар таркибидаги биологик фаол моддалар тавсифи; доривор ўсимлик хом ашёсидан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш жараёнига таъсир кўрсатувчи омиллар; сиртга қўллаш учун мўлжалланган спрей шаклдаги дори воситалар тавсифи ва замонавий номенклатураси ва тери яллиғланиши касаллигида сиртга қўлланиладиган даволовчи косметик кремлар таркибига кирувчи ёрдамчи моддаларни танлашнинг ўзига ҳос томонлари ва сиртки препаратлар номенклатураси каби масалалар батафсил ёритилган. Ушбу бобда бизнинг ва хорижлик олимлар томонидан эълон қилинган тадқиқот натижалари таҳлили шифобахш ўсимликлар экстракти синтетик антисептик ва фунгистатик препаратлар комбинациясида юқори самарали оригинал препарат таркибини яратишга ёрдам берди.

Диссертациянинг **«Тадқиқотларда қўлланилган материаллар ва текшириш усуллари. «Диабдерм» спрей эритмаси таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш** деб номланган иккинчи бобда тери яллиғланишига қарши «Диабдерм» йиғмаси таркибига кирувчи доривор ўсимлик хом ашёсининг тавсифи ҳамда йиғма таркибига кирувчи доривор

Ўсимликларни танлашнинг назарий асослари келтирилган. Жумладан, адабиётларда келтирилган тасниф бўйича қандли диабет касаллиги сабабли пайдо бўлган тери яллиғланиш касалликларини олдини олиш ва сиртдан даволашда ишлатиладиган доривор ўсимликлардан самарали фойдаланиш мақсадида «Диабдерм» йиғмаси таркибидаги ўсимликларнинг биологик фаол моддалар (БФМ) таркиби ва миқдорини ҳисобга олган ҳолда яллиғланишга қарши даволашда ва бактериал инфекцияга қарши қўлланиладиган ўсимликлар, оғриқ қолдирувчи ва спазмолитик таъсирга эга ўсимликлар, маҳаллий регенератив терапияда қўлланиладиган ўсимликлар, интоксикацияни йўқотишда қўлланиладиган, витамин ва макро- ва микроэлементлар сақловчи ўсимликлар ҳамда таркибида инулин сақловчи ва бошқа ўсимликлар.

Йиғма таркибини танлаш фармакотерапевтик (яллиғланишга қарши ва тўқималарни регенерацияси, к.ф.д., проф. Т.М. Махмудов, т.ф.д., проф. Х.У. Алиев ва б.ф.д, проф. А.А. Абидов, 2005) фаоллиги бўйича ранжировкалаш усулида амалга оширилди ва олинган натижаларга ишлов бериш учун эксперт баҳолаш усулида 1 дан 5 баллгача мойиллик индекслари танлаб олинди (А.Я. Кобзар ва О.М. Гриценко усули, 2002 й.), натижада қуйидаги таркиб танланди, г: доривор тирноқгул гуллари – 1,0, оддий бўймодарон ўти – 2,0, газанда барглари –1,0, балх тути барги – 5,0, оддий сачратқи илдизи – 1,0, сассиқ коврак илдизи –3,0.

Кейинги тажрибаларда экстракция жараёнига таъсир кўрсатувчи омиллар, шунингдек «Диабдерм» суюқ экстракти ва спрей эритмасини ишлаб чиқишда ва сифатини баҳолашда ишлатилган асбоб-ускуналар ва ёрдамчи моддалар ҳақида маълумотлар келтирилган. Тери яллиғланиши касаллигини даволаш учун мўлжалланган «Диабдерм» йиғмаси таркибидан биофаол моддаларни тўлиқ ажралиб чиқишига таъсир кўрсатувчи омиллар ўрганилди: хом ашёни майдалиқ даражаси, мм; экстрагент тури ва концентрацияси, %; хом ашё ва экстрагент нисбати; экстракциялашга сарфланган вақт, соат. «Диабдерм» йиғмасидан сувли-спиртли ажратма олиш учун йиғма ҳар хил катталиқда (1,0-5,0 мм) алоҳида майдаланди ва экстрагент сифатида турли концентрациядаги этил спирти (20%, 40%, 60%, 70% ва 90%) ва тозаланган иссиқ ($95 \pm 5^{\circ}\text{C}$) сув билан экстракция қилинди.

Маҳаллий ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган экстракцияга мўлжалланган ускуналарини ҳисобга олган ҳолда, «Диабдерм» суюқ экстракти перколяция, реперколяция ва уч босқичли касрли мацерация-циркуляция усулида олинди. Бунда ҳар учта усулда олинган спиртли-сувли ажратманинг сифат кўрсаткичлари қуруқ қолдиқ (мос равишда 3,61, 3,25 ва 3,03%) ва унинг таркибидаги биофаол моддалар – кверцетин ҳисобидан флавоноидлар йиғиндисини (мос равишда 2,30, 2,27 ва 2,24%) бўйича баҳоланди.

Тажрибалар натижасида перколяция ва реперколяция усулида олинган суюқ экстрактларнинг сон кўрсаткичлари уч босқичли касрли мацерация-циркуляция усулида олинган суюқ экстрактнинг кўрсаткичларига нисбатан бир-оз юқорилиги аниқланди. «Диабдерм» суюқ экстрактини олишга

оптимал шароит деб реперколяция усули танланди: ўсимлик хомашёсини оптимал майдалик даражаси - 3-4 мм, бирин-кетин қўлланилган экстрагентлар тури - 90% ва 70% этил спирти, ва ундан кегин 80-90⁰С ҳароратда сувли экстракция. Экстракция вақти: 90% этил спирти билан экстракция қилишда – 3 соат (спирт шимиш коэффициенти 3,2, хомашё ва экстрагент нисбати 1:0,5); 70% этил спирти билан экстракция қилишда – 2 соат, (спирт шимиш коэффициенти 2,0, хомашё ва экстрагент нисбати 1:0,5).

Ўсимлик хом ашёсининг оптимал майдалик даражаси 3-4 мм, экстракциялаш учун бир кетма кетликда 90% ва 70% этил спиртида экстракция қилинди, Биринчи перколятордан 80% миқдорда ажратма перколяция қилинади, сўнг хомашёда таъсир этувчи модда қолмагунча перколяция давом эттирилади.

Биринчи ва иккинчи босқичларда олинган спиртли ажратмалар бирлаштирилди, токи умумий ажратиб олинган маҳсулот дастлабки хом ашёга 1:1 нисбатни ташкил этгунича. Бирлаштирилган ажратмалар 8⁰С ҳароратда 3 суткага ёт моддалардан тозалаш учун қолдирилди, сўнг икки қаватли бўз матодан сузиб олинди. Тайёрланган «Диабдерм» суяқ экстрактининг сон кўрсаткичлари адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида ўрганилди (3-жадвал).

«Диабдерм» сиртки спрей эритмасининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш ва оптималлаштириш учун тажрибани математик режалаштириш усули – 3x3 лотин квадратидан фойдаланилди, бу ерда ҳар бир ўрганилган омил такрорий кузатувларсиз уч ўзгариш даражасида ўрганилган. Лотин квадрат 3x3 - бу уч хил каноник шаклдан иборат квадрат жадвал бўлиб, бу ерда квадратларнинг умумий сони 3 га тенг (3-1) = 12.

Такрорланмайдиган уч омиллик тажрибалар учун математик модель қуйидаги тенгама билан ифодаланади:

$$Y_{ij} = \mu + A_i + B_j + C_k + E_{ijk} \quad (1)$$

Бу ерда μ - умумий эффект; A_i – А омилнинг эффекти; B_j – В омилнинг эффекти; C_k – С омилнинг эффекти; E_{ijk} - тасодифий хато.

«Диабдерм» спрей эритмасининг оптимал таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдаги жараёни бир қатор ўзгарувчан омилларни ҳисобга олишни талаб қилади, масалан: эритувчи тури (А омил), стабилизатор тури (В омил), сирт фаол моддаларнинг тури (С омил). Ушбу омилларнинг ҳар бири мураккаб таркибдаги препаратнинг технологик хусусиятлари ва сифат кўрсаткичларига у ёки бу даражада таъсир қилади (1-жадвал).

Ушбу омилларнинг аҳамиятини текшириш учун режалаштириш матричасида назарда тутилган шароитларда экспериментал режага мувофиқ 9 та тажриба ўтказилди.

Оптималлаштириш мезонлари сифатида қуйидаги омиллар танланди: эритманинг рН кўрсаткичи, Y_1 ; борат кислотасининг миқдори, (г), Y_2 ; эритмани спрей жиҳозидан эвакуация қилиниши (%), Y_3 .

«Диабдерм» спрей эритмаси сифатига таъсир қилувчи ўзгарувчан омилларнинг хусусиятлари

Даражалар	Омиллар тури		
	А-эритувчи	В-стабилизатор	С-сирт фаол модда
1	Тозаланган сув	Бензой кислотаси	Олеин кислотаси 1%
2	Глицерин	Сорбин кислотаси	Эмульгатор ВТМС 3%
3	Димексид	Калий сорбат ва натрий бензоат (1:2)	Сирт фаол моддал кўшилмаган таркиб

«Диабдерм» спрей эритмасининг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш бўйича режалаштириш матрицаси ва тадқиқотлар натижалари 2-жадвалда келтирилган, бунда учта омил ҳам учта даражада фарқ қилади.

Дисперсиянинг бир хиллиги Фишер мезони бўйича баҳоланди, олинган дисперсия қийматларини Фишер мезонининг жадвал қиймати билан солиштирганда, «Диабдерм» спрей эритмасининг рН қийматига А, В ва С омиллар натижалари жадвалда келтирилган натижаларга кўра катта эканлиги ($F_{\text{тажр.}} > F_{\text{жадв.}}$) ва бош омилларни мақсадга мувофиқлигини текширишга имкони йўқлигини кўрсатди; эритмадаги борат кислотасининг микдорига (г) - А омилнинг таъсири борлиги, В ва С омилларда баҳоловчи таъсир эса жадвалдаги натижадан кичик эканлиги ($F_{\text{тажр.}} < F_{\text{жадв.}}$) бир чизиқли модел таҳлил учун яроқли бўлиб, бош омилларни мақсадга мувофиқлигини текширишга имкон борлигини кўрсатди; эритмани спрей жиҳозидан эвакуация қилинишига (%) А, В ва С омиллар натижалари жадвалда келтирилган натижаларга кўра кўп таъсир қилиши аниқланди ($F_{\text{тажр.}} > F_{\text{жадв.}}$). Олинган натижалар спрей эритмасини олиш жараёнини мўътадиллаштириш мақсадида афзаллик турнир жадвали тузилди ва лидер (L) натижали тажрибалар танланди.

«Диабдерм» спрей эритмаси бўйича тажрибаларни режалаштириш матрицаси ва тадқиқот натижалари

Тажриба рақами	Омиллар			Оптималлаштириш мезонлари			L
	А	В	С	Эритманинг рН, Y_1	Борат кислотасининг микдори (г), Y_2	Эритмани жиҳозидан эвакуация қилиниши (%), Y_3	
1	a ₁	b ₁	c ₁	4,0	1,0003	97,3	6
2	a ₁	b ₂	c ₂	4,6	0,9809	95,4	6
3	a ₁	b ₃	c ₃	4,3	1,0000	98,5	9
4	a ₂	b ₁	c ₂	4,0	0,8900	73,8	2
5	a ₂	b ₂	c ₁	4,2	0,9899	76,7	3
6	a ₂	b ₃	c ₃	4,0	0,9899	92,6	4
7	a ₃	b ₁	c ₃	4,4	1,0001	90,4	3
8	a ₃	b ₂	c ₂	4,3	1,0002	90,2	4
9	a ₃	b ₃	c ₁	4,1	0,9888	75,6	5

Бунда афзал натижалар – «3», яхши ва қониқарли натижалар мос равишда «2» ва «1», салбий натижалар эса – «0» билан баҳоланди. Ҳар бир омил даражаси учун афзалликлар ҳисобланиб, «Лидер» лар (L) аниқланди: $a_1 > a_3 > a_2$, $b_3 > b_2 > b_1$, $c_3 > c_1 > c_2$. Бунда энг мўътадил деб топилган экстракциялаш жараёнига таъсир этувчи барча омилларнинг даражалари ўрганилди ва энг катта очко тўплаган «Лидер» (L) аниқланди (2-жадвал). Бунда жадвалнинг лидер (2-жадвал, L) натижаларини ҳисобга олиб, энг мақсадга мувофиқ натижалар – 3-рақамли тажрибалар деб топилди.

Олиб борилган изланишларда модел эритмаларнинг рН кўрсаткичи танланган таркибга қараб оптимал рН ни таъминлаши аниқланди ва улар меъёрий хужжатлар талабига мос келди (рН 4,0-8,0), эритмалардаги борат кислотасининг миқдори бевосита эритувчи турига боғлиқлиги аниқланди.

Эритмани спрей жиҳозидан эвакуация қилинишига (%) эритувчи тури таъсир кўрсатди, бунда энг мақсадга мувофиқ эритувчи тозаланган сув эканлиги аниқланди, шунингдек стабилизатор тури деярли таъсири кам эканлиги кўрилди. Эритма таркибида сирт фаол моддаларни сақламаган эритмаларни меъёрий хужжатлар талабига мос келган ҳолда (95% кам эмас) эвакуация қилиниши осон ва тўлиқ кечиши исботланди. Олиб борилган тажрибалар асосида қуйидаги (№3) таркибли эритма танлаб олинди.

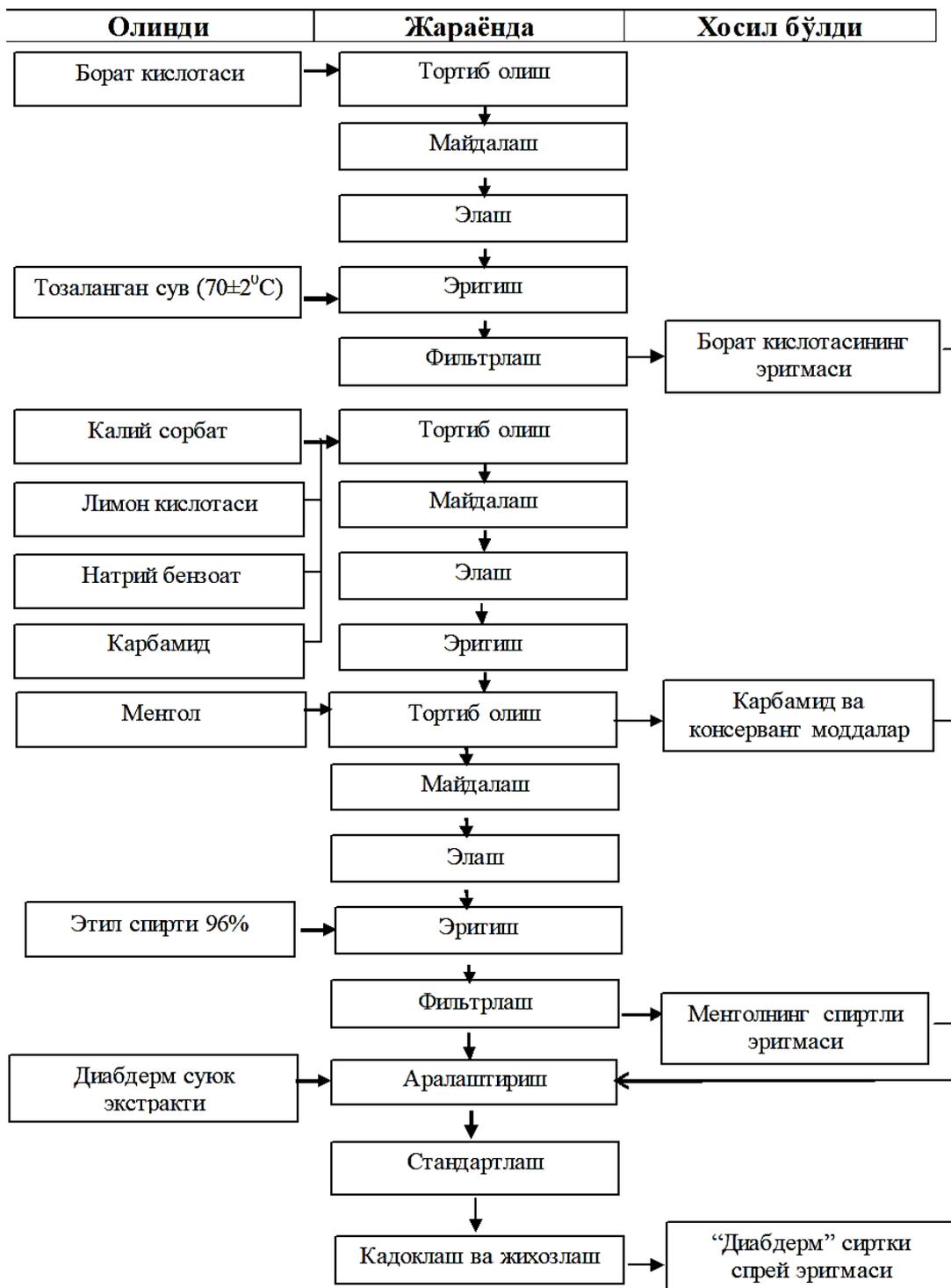
«Диабдерм» сиртки эритма спрей таркиби:

«Диабдерм» суюқ экстракти	10,0
Борат кислотаси	1,0
Карбамид	10,0
Ментол	0,1
Этил спирти 96%	0,2
Лимон кислотаси	0,1
Натрий бензоат	0,2
Калий сорбат	0,1
Тозаланган сув	78,3
Умумий массаси	100,0

«Диабдерм» спрей эритмаси асептик шароитда олдиндан стерилланган дори, ёрдамчи моддалар ва жиҳозлаш идишларида тайёрланади (1-расм): компонентларни тарозида тортилади, хомашё майдаланади ва элакдан ўтказилади. Хомашё вибраторли элакдан майдалиги 200 мкм катталиқда эланади. Виброэлакдан ўтмай қолган хомашё қайта майдаланиб, сўнг яна эланади. Сўнг «Диабдерм» спрей таркибига кирувчи ингредиентларни эрувчанлиги ва эритмадаги массасини ҳисобга олган ҳолда қуйидаги тартибда эритма тайёрланди: берилган тозаланган сувнинг ярми қиздирилади (70 ± 2 °С), сўнг унда борат кислота эритилади. Эритма совиганидан сўнг филтрланади. Тозаланган сувнинг қолган қисмида сорбат калий (20 °С ҳароратда, 13,8 г 100 мл сувда), лимон кислотаси (20 °С ҳароратда, 59,4 г 100 мл сувда), натрий бензоат (20 °С ҳароратда, 62,8 г 100 мл сувда), карбомид (20 °С ҳароратда, 51,8 г 100 мл сувда) эригунича аралаштирилади, сўнг филтрланади. «Диабдерм» эритмаси таркибида берилган 0,1 г ментол 0,2 мл

96% этил спиртида эритилади ва филтрланади. Ҳосил бўлган сувли эритмалар бирлаштирилиб, сўнг устига «Диабдерм» суюқ экстракти ва ментолни спиртдаги эритмаси қўшилади ва аралаштирилади.

Тайёрланган «Диабдерм» спрей эритмасининг сифат кўрсаткичлари адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида ўрганилди ва олинган натижалар асосида тегишли меъёрий хужжатлар тузилди (3-жадвал).



1-расм. «Диабдерм» сиртки спрейнинг технологик жараён тасвири

Диссертациянинг учинчи боби «Диабдерм» даволовчи косметик крем технологиясини ишлаб чиқиш бўйича илмий изланишлар олиб борилган. Бунда «Диабдерм» кремни олиш учун фойдаланган дори воситалари ва ёрдамчи моддаларнинг таърифи келтирилган.

«Диабдерм» даволовчи косметик крем технологиясини ишлаб чиқишда илмий асосланган таркиб ва оптимал технологияни танлаш ҳамда тажрибалар сонини камайтириш мақсадида статистик усуллардан 4x4 лотин квадратининг уч омиллик каср режасидан фойдаланилди. Бунда кремни сифат кўрсаткичига таъсир этувчи қуйидаги ўзгарувчан омиллар танлаб олинди: А омил - асослар тури; В омил – технологик жараён тури; С омил – биосамарадорлиги. Ҳар бир мўътадиллаштирувчи омиллар тўртта ўзгарувчан даражада ўрганилди: Y_1 – ташқи кўриниши, Y_2 – бир хиллиги (с), Y_3 – қовишқоқлиги, %, Y_4 – барқарорлиги, %.

3-жадвал

«Диабдерм» суюқ экстракти ва спрейни сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

Ўрганилган кўрсаткич	Тавсифи	
	Суюқ экстракт	Спрей эритмаси
Ташқи кўриниши	«Диабдерм» йиғмаси таркибига кирувчи доривор ўсимликлар хидига хос, тиниқ, тўқ яшил-жигарранг сувли-спиртли ажратма	Таркибга кирувчи ингредиентларга хос хидга эга, қўшимча моддаларни сақламайдиган, тиниқ, оч-саригиш жигарранг бир фазали эритма
Этил спиртнинг концентрацияси, %	67,72 ±0,97	7,0±1,97
Оғир металллар миқдори, 0,01% дан кўп эмас	Қониқарли	Қониқарли
Қурук қолдиқ миқдори, 5% кам эмас	5,158±1,07	-
Бир кадоқ идиш ичидаги суюқликнинг массаси, г	91,32±2,4	96,76±1,8
Флавоноидлар миқдори (рутин ҳисобига), %	1,05±0,18	0,17±0,32
Флавоноидлар миқдори (кверцетин ҳисобига), %	1,92±0,02	1,35±0,19
Полисахаридлар миқдори, %	4,67±0,44	1,76±0,25
Карбамид, азот бўйича, %	-	48,01±0,103

4-жадвалда келтирилган омилларни таъсир этиш даражасини текшириш учун, матрица режаси белгилаган шароитда 16 та тажриба ўтказилди.

«Диабдерм» кремнинг сифат кўрсаткичларига таъсир этувчи ўзгарувчан омиллар тавсифи

Даража	Омиллар		
	Асос тури (А)	Технологик жараён тури (В)	Биосамарадорлиги, % (С)
1	Гидрофил асос	1	37
2	Вазелин/ланолин (6:3)	2	49
3	Эмульсион асос	3	56
4	Адсорбцион асос	4	45

Тажрибаларни режалаштириш матрицаси ва «Диабдерм» кремнинг сифат кўрсаткичларини мўтадиллаштириш бўйича олинган натижалар 5-жадвалда келтирилган.

Тажрибаларни режалаштириш матрицаси ва «Диабдерм» модел кремнинг сифат кўрсаткичлари

Тажрибалар сони	Омиллар			$Y_1, 10^{-3}$ кг/с	$Y_2, с$	$Y_3, \%$	$Y_4, \%$	D
	A	B	C					
1	a ₁	b ₁	c ₁	7,8	912	1,10	3,42	0
2	a ₂	b ₁	c ₂	4,5	804	3,10	7,68	0
3	a ₃	b ₁	c ₃	6,2	192	1,70	5,58	0,678
4	a ₄	b ₁	c ₄	5,3	378	0,09	1,70	0,787
5	a ₁	b ₂	c ₄	7,2	930	0,50	3,64	0
6	a ₂	b ₂	c ₃	4,6	654	3,20	7,43	0
7	a ₃	b ₂	c ₁	6,3	210	1,90	5,34	0,586
8	a ₄	b	c ₂	5,5	366	0,05	1,32	0,827
9	a ₁	b ₃	c ₂	6,9	888	0,80	4,23	0,162
10	a ₂	b ₃	c ₁	4,3	720	3,60	7,87	0
11	a ₃	b ₃	c ₄	5,9	180	1,50	5,63	0,707
12	a ₄	b ₃	c ₃	5,0	360	0,10	2,10	0,783
13	a ₁	b ₄	c ₃	7,3	1032	0,90	3,18	0
14	a ₂	b ₄	c ₄	4,1	780	2,80	6,87	0,117
15	a ₃	b ₄	c ₂	6,2	198	2,01	4,92	0,560
16	a ₄	b ₄	c ₁	5,1	390	0,08	1,30	0,790

Кремларни сифатига таъсир этувчи омилларнинг аҳамияти дисперсион таҳлил орқали баҳоланди, бунда таҳлил натижаларини жадвалда келтирилган Фишер мезони билан солиштиришда куйидагилар аниқланди: асос тури ва биосамарадорлиги (А ва С омиллар) сезиларли таъсир кўрсатиши ($F_{\text{тажриба}} > F_{\text{жадвал}}$), технологик жараён тури эса (В омил) деярли таъсир кўрсатмаслиги аниқланди. А ва В омилларнинг кремларнинг сифат кўрсаткичларига таъсири кучли бўлганлиги сабабли бир чизиқли модель хосил бўлмади. Шунинг учун кучли таъсир этувчи омиллар учун кўп мартали такрорий солиштиришлар ўтказилди. Бунда А омил учун мойиллик даражаси куйидагича тақсимланди: $a_4 > a_3 > a_1 > a_2$; В омил учун: $b_1 > b_2 > b_3 > b_4$; С омил учун: $c_1 > c_2 > c_3 > c_4$.

Кремларнинг сифат кўрсаткичларини мўътадиллаштириш учун умумлаштирилган мойиллик функциясини қўллаш қулай. Мойиллик функцияси алоҳида хоссаларни ўртача геометрик қиймати бўлиб, қуйидаги тенглама бўйича ҳисобланади:

$$D = \sqrt[4]{d_1 d_2 d_3 d_4} \quad (2)$$

бу ерда D - умумийлаштирилган мойиллик функциясининг кўрсаткичи; d_1 - кремнинг ташқи кўриниши (Y_1); d_2 – бир хиллиги (Y_2); d_3 - ковишқоқлиги (Y_3); d_4 - биосамарадорлиги (Y_4 , %).



Мойиллик шкаласини тузиш учун 0 дан 1 гача оралиғдаги мойиллик қийматларига эга бўлган миқдорий баҳолаш усулидан фойдаланилди (2-расм). Бунда $D=1$ энг ижобий хоссаларни намоён этувчи кўрсаткичлар қийматига тўғри келади, $D=0$ эса энг салбий сифат кўрсаткичларига. Маҳсулот сифатини баҳоловчи оралик мойиллик даражаларини қийматлари: жуда ёмон (0,00-0,20), ёмон (0,20-0,37), қониқарли (0,37-0,63), яхши (0,63-0,80) ва жуда яхши (0,80-1,00).

2-расм. Оптималлаштириш параметрларининг умумлаштирилган мойиллик функцияси.

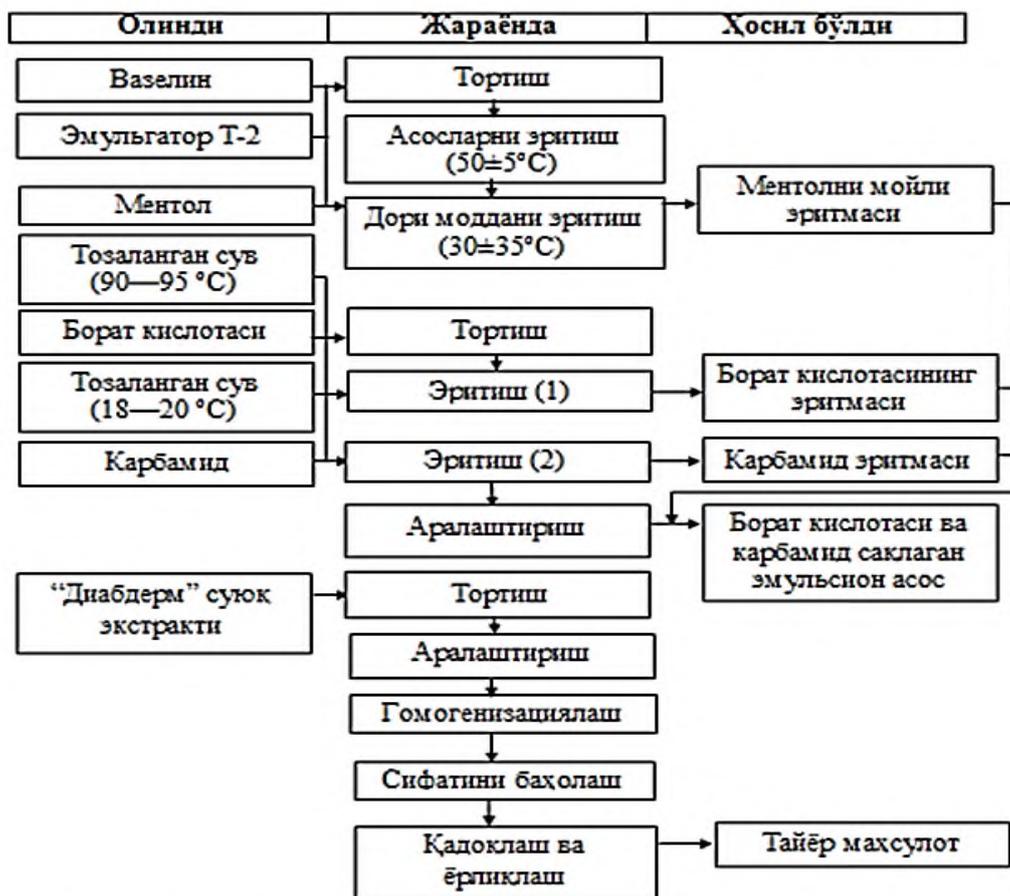
Умумийлаштирилган мойиллик функция кўрсаткичларининг натижалари (D) 5-жадвалда келтирилган. Олиб борилган тажрибалар натижасида «Диабдем» кремнинг таркиби ва мўътадил технологик жараён танлаб олинди.

«Диабдерм» сурмасининг таркиби:

«Диабдерм» суяқ экстракти	5,0
Борат кислотаси	1,0
Карбамид	10,0
Ментол	0,1
Эмульсион консистент асос:	
Вазелин	50,0
Эмульгатор Т-2	8,4
Тозаланган сув	25,5
Умумий массаси	100,0

Технологияси (3-расм): вазелин ва Т-2 эмульгатори чинни косачада сув ҳаммомида бирга эритилади (50 ± 5 °C), устига секин оз-оздан дастлаб қайноқ сувда эритилган ва сузиб олинган борат кислотасининг эритмаси қўшилади ($90-95$ °C), қоришма 30 °C ҳароратгача совигунича аралаштирилади. Ҳосил

бўлган оқ-сарғиш рангли юмшоқ консистенцияга эга крем 12-24 соатга ҳовонча устига пергамент қоғози ўралган ҳолда салқин жойда қолдирилади. Ҳовончада ментол, карбамид ва «Диабдерм» суюқ экстракт билан бирга майдаланади, сўнг устига оз-оздан дастлаб тайёрланган эмульсион консистент асоси кўшиб аралаштирилади. Сўнг крем 2-3 соат мобайнида МИ-2 аралаштиргич ёрдамида бир хил масса бўлгунича гомогенлаштирилади ва кремнинг сифат кўрсаткичлари баҳоланди (6-жадвал).



3-расм. "Диабдерм" сурма (крем)ни тайёрлашнинг технологик жараён тасвири

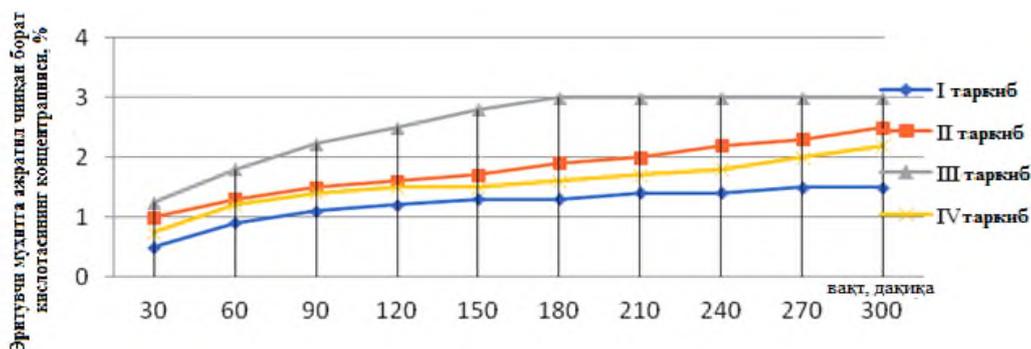
6-жадвал

Тайёрланган эмульсион-консистент асосидаги «Диабдерм» кремнинг сифатини баҳолаш натижалари

Аниқланган кўрсаткичлар	Меъёрий-ҳужжатлар бўйича меъёрлари	Олинган натижалар
Ташқи кўриниши	Оч-яшил рангли, ўзига хос ҳидли, юмшоқ консистенцияга эга	Мос келди
Бир хиллиги	Бир хил	Мос келди
Турғунлиги: центрифуга (1500 айл/дақ.) Термостат (40±2 °С)	Икки фазага ажралмас-лиги ва чўкмага тушмаслиги керак	Мос келди Мос келди
Сувли ажратма (1:10) рНи	6,5-7,5	6,5-6,8
Қиздирилганда масса йўқотиш, %	14	4,38
Полисахарилар миқдори, %	0,80 дан кам эмас	0,90±0,20
Карбамид, азот миқдори, %	46,3 дан кам эмас	49,3±0,053

«Диабдерм» кремни биосамарадорлиги ва сақлаш шароити ва муддатини ўрганиш деб номланган диссертациянинг тўртинчи бобда «Диабдерм» кремни биосамарадорлигини *in vitro* тенг мувозанатли диализ (Л. Кривчинский, Польша) усулида ўрганилди.

Бунда турли (гидрофил, липофил, эмульсион консистент ва адсорбцион) асосларда тайёрланган 1% борат кислотасини эритувчи муҳит - тозаланган сувга ажралиб чиқиш кинетикаси ўрганилди.



4-расм. Борат кислотасини турли асосдаги кремлардан ажралиб чиқиш кинетикасининг чизмаси

Тажрибалар учун 4 хил асосда тайёрланган «Диабдерм» крем намуналаридан фойдаланилди: таркибида бентонит, глицерин ва тозаланган сув сақлаган гидрофил крем асоси (I-таркиб); таркибида вазелин ва сувсиз ланолин (6: 3) сақлаган гидрофоб крем асоси (II-таркиб); таркибида вазелин, Т-2 эмульгатор ва тозаланган сув сақлаган эмульсион консистент крем асоси (III-таркиб); таркибида парафин, кунгабоқар мойи ва эмульгатор Т2 сақлаган адсорбцион крем асоси (IV-таркиб). Диализ муҳитига белгиланган вақт (ҳар 30 дақиқада) мобайнида ажралиб чиққан борат кислотасининг миқдори нейтраллаш реакцияси бўйича аниқланди (индикатор - фенолфталеин). «Диабдерм» модел кремлардан борат кислотасини ажралиб чиқиш кинетикаси 4 расмда келтирилган. Олинган натижалар кўрсатишича, эмульсион-консистент асосли крем намунасининг бошқа асосларга нисбатан биосамарадорлиги юқори эканлиги *in vitro* тажрибаларда исботланди.

«Диабдерм» даволовчи косметик кремнинг яллиғланишга қарши таъсири «New innovation pharm group» МЧЖ базасида *in vivo* усулда – лаборатория каламушларида 0,1 мл 2% формалин эритмаси билан жароҳатланган панжа шишини қайтариш бўйича ўрганилди. «Диабдерм» креми ҳайвонлардаги яра устига 25 мг/кг ҳисобидан суртилганида 3 соатда панжа шишини 42% гача камайтириши назорат тажрибагана нисбатан кузатилди, бу эса даволовчи косметик крем ишончли равишда яллиғланишга қарши фаолликка эгаллигини кўрсатди. «Диабдерм» кремнинг ўткир заҳарлилигини ўрганиш натижаси уни кам заҳарли восита эканлигини аниқланди.

Турли материаллардан тайёрланган идишга қадокланган «Диабдерм» суюқ экстракти, спрей эритма ва крем табиий шароитда 2 йил мобайнида сақланганида сифат кўрсаткичлари ижобий натижани кўрсатди.

ХУЛОСА

1. Таркибида доривор тирноқгул гуллари, оддий бўймодарон ўти, газанда ва балх тути барглари, оддий сачратқи ва сассиқ коврак илдизларини сақловчи «Диабдерм» йиғмаси таклиф этилди ва унинг сон кўрсаткичлари белгиланди.

2. «Диабдерм» суюқ экстрактини олиш технологияси таклиф қилинди ва куйидаги сифат меъёрлари белгиланди: ташқи кўриниши (йиғма таркибига кирувчи доривор ўсимликлар ҳидига хос, тиниқ, тўқ яшил-жигарранг сувли-спиртли ажратма), этил спиртининг концентрацияси ($67,72 \pm 0,97\%$), оғир металллар миқдори ($0,01\%$ дан кўп эмас), қуруқ қолдиқ миқдори ($5,158 \pm 1,07\%$), бир қадоқ идиш ичидаги суюқликнинг массаси ($91,32 \pm 2,4$ г), флавоноидлар миқдори (кверцетин ҳисобига $1,92 \pm 0,02\%$), полисахаридлар миқдори ($4,67 \pm 0,44\%$).

3. 3x3 лотин квадрати усулидан фойдаланган ҳолда «Диабдерм» спрей таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди, бунда эритувчи сифатида тозаланган сув, стабилизатор сифатида – калий сорбат ва натрий бензоат (1:2) аралашмасидан фойдаланилди. Ишлаб чиқилган спрей барча сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича меъерий ҳужжатлар талабига мослиги исботланди.

4. Математик моделлаштиришнинг 4x4 лотин квадрати уч омиллик каср режасидан фойдаланиб, «Диабдерм» даволовчи косметик кремни эмульсион-консистентли асосда тайёрлаш таклиф этилди. Ушбу таркиб бўйича тайёрланган кремнинг физик-кимёвий ва реологик хоссалари аниқланди, шунингдек, ташқи кўриниши, рН кўрсаткичи, қиздирилганда йўқотилган массаси, дори моддаларнинг дисперслиги, коллоид ва термик турғунлиги каби кўрсаткичлари бўйича МҲ талабларига мос келиши белгиланди.

5. «Диабдерм» кремнинг биосамарадорлиги *in vitro* - тенг мувозанатли диализ (Л. Крувчинский) усулида аниқланди ва 3 соат давомида олиб борилган тадқиқотлар натижаларига кўра айнан эмульсион консистент асосда тайёрланган кремдан борат кислотасининг ажралиб чиқиши энг юқори натижани кўрсатиши исботланди.

6. «Диабдерм» суюқ экстракти, унинг асосидаги спрей ва кремнинг яроқлилик муддати турли қадоқларда табиий шароитда ўрганилди ва 2 йил деб белгиланди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ХУСЕНОВА ШАХНОЗА ШУХРАТОВНА

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
КРЕМА И СПРЕЯ «ДИАБДЕРМ» СЛОЖНОГО СОСТАВА**

15.00.01 – технология лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК**

Ташкент-2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрировано в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2023.1.PhD/Far.63

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском и английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-общественном портале «Ziyounet» по адресу: www.ziyounet.uz.

Научный руководитель:	Файзуллаева Нодира Султановна кандидат фармацевтических наук, доцент
Официальные оппоненты:	Олимов Нemat Каюмович доктор фармацевтических наук, профессор Абдурахманов Бахтияр Алимович доктор философии технических наук
Ведущая организация:	Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «1» ноября 2023 года в 12⁰⁰ 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 47). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел. (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «16» 10 2023 года.
(Реестр протокола рассылки № 47 от «16» 10 2023 года).



Урманова

К.С.Ризаев

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н.

Ё.С. Кариева

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, д.ф.н., профессор

Ф.Ф. Урманова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д.ф.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация к диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно данным Международной диабетической федерации (IDF), к началу 2023 года у 537 миллионов человек в возрасте от 20 до 79 лет был диагностирован сахарный диабет, по прогнозам к концу года ожидается рост численности больных в среднем на 15%. Сахарный диабет приводит к таким осложнениям, как невропатия, нефропатия и ретинопатия, Синдром диабетической стопы выражается в виде поражения нервов и сосудов стопы. Поэтому важно разработать лекарственные препараты и лечебно-профилактические парафармацевтические средства, применяемые при лечении и профилактики осложнений сахарного диабета, с разработкой качественных и количественных показателей и определением их специфической активности.

В настоящее время во всём мире проводятся научные исследования по разработке и обеспечению населения различными моноактивными и комбинированными лечебно-профилактическими средствами, предназначенными для профилактики и лечения синдрома диабетической стопы, создаваемые на основе передовых технологий, в удобных для приёма больных формах, с доказанной эффективностью и безопасностью. В связи с этим особое внимание уделяется научным исследованиям, таким как выбор конкретного состава комплексных композиций с широким спектром лечебно-профилактического действия, с определением стандартов качества разрабатываемого препарата и выбора типа упаковки для обеспечения необходимого срока годности.

В нашей республике достигнуты определенные научные результаты по налаживанию производства лечебно-профилактических парафармацевтических средств, содержащих лекарственные растения и предназначенные для наружного применения, что способствует расширению ассортимента качественных и экономически выгодных лекарственных средств и препаратов лечебной косметики. Второе приложение стратегии развития нового Узбекистана, пункт 85, определяет 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.»¹. В связи с этим является важным проведение научных исследований по созданию малотоксичных противовоспалительных лечебных косметических средств сложного состава, содержащих как синтетическое, так и натуральное сырье, обеспечивающих их специфическую эффективность и стабильность, и внедрение их в местные производственные предприятия.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указами Президента

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 21 января 2022 года №ПФ-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах»

Республики Узбекистан от 21 января 2022 года № УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли Республики в 2022-2026 годах», а также Указе Президента Республики Узбекистан № ПП-4670 от 10.04.2020 года «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-4668, 10 апреля 2020 года «О дополнительных мерах по развитию народной медицины в республике Узбекистан», Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-4901, 26 ноября 2020 г «О мерах по расширению масштаба научных исследований о выращивании и переработке лекарственных растений, развитии налаживания их семеноводства» и данное диссертационное исследование служит в определенной мере реализации задач, определенных в других нормативно-правовых документах, относящихся к данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Особое место занимают исследования ряда ученых нашей республики А.О. Охунова, Ф.М. Абдурахманова, Т.Т. Камалова, З.Н. Эргашевой, З.А. Нурузовой, М.В. Залялиевой, Т.П. Пулатовой, Т.М. Махмудова, Х.У.Алиева, З.У.Усмановой, А.А. Абидова, А.А. Джураевой, Г.Ю. Маликовой, Х.М. Комилова, М.Х. Санавовой и др., посвященные перспективам использования и изучению механизма действия лекарственных растений в профилактике и местном лечении воспалительных заболеваний кожи и синдрома диабетической стопы, являющихся осложнениями сахарного диабета.

На мировом уровне исследования по методам лечения этого заболевания, разработке противодиабетических средств и определению их активности проводили следующие учёные: K.Bakker, J.Apelqvist, B.A.Lipsky, J.J.Van Netten, N.C.Schaper, K.Van Acker, M.Peyrot, Stephan Morbach, Joachim Kersken., Ralf Lobmann, K.Chen, H.Chen, M.M.Mol, A.H.Хлебникова, Н.В.Марычева, О.Л. Сайбель, Т.Д. Даргаеа, З.Д.Хаджиева, З.Б. Тигиева, Н.С. Алейникова, Л.Б. Губанова, И.С.Крахмалев, В.Н. Храмин, А.Ю. Токмакова, Д.Н. Егорова, Л.П. Доронина, Г.А. Соколова, В.Г. Корнишева, С.Г. Белова, А.А. Чабан, Э.Ф. Степанова, В.В. Верниковский, А.В. Морозов и др.

В настоящей диссертационной работе впервые представлены проведённые научные исследования по разработке состава сбора «Диабдерм», технологии жидкого экстракта, полученного на основе данного сбора, а также составы, технологии, стандарты качества и биоэффективность лечебно-косметических средств, полученных на основе жидкого экстракта и рекомендованных к применению в медицинской практике.

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

Цель исследования заключается в разработке состава, технологии, определении стандартов качества и биоэффективности лечебно-косметических средств, содержащих жидкий экстракт, полученный на основе сбора «Диабдерм» из местных лекарственных растений.

Задачи исследования:

Разработка технологии получения жидкого экстракта на основе сбора «Диабдерм», предназначенного для профилактики и лечения воспалительных заболеваний кожи, и обозначение стандартов его качества;

с использованием метода математического моделирования экспериментов разработать составы и технологии изготовления спрея и крема на основе жидкого экстракта «Диабдерм»;

определение стандартов качества спрея и крема «Диабдерм»;

определение биологической эффективности крема «Диабдерм»;

подбор различных видов таро-упаковочных материалов для расфасовки жидкого экстракта «Диабдерм», спрея и крема на его основе, а также определение условий и сроков хранения;

разработка нормативной документации для спрея и крема сложного состава «Диабдерм» с целью внедрения в медицинскую практику.

Объекты исследования. Жидкий экстракт на основе нового многокомпонентного противовоспалительного сбора «Диабдерм» и полученные на его основе лечебно-косметических средств в форме спрея и крема.

Предметы исследования. Технология жидкого экстракта, полученного на основе сбора «Диабдерм», разработка состава и технологии спрея и многокомпонентного крема, предназначенных для наружного применения, а также разработка стандартов их качества, определение срока годности и подготовка соответствующих нормативных документов.

Методы исследования. В исследовательской работе для статистической обработки результатов анализа использовались современные технологические, физические, физико-химические (высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия), биофармацевтические, фармакологические методы анализа и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основе противовоспалительного сбора «Диабдерм» из местного лекарственного растительного сырья впервые разработана технология получения жидкого экстракта, содержащего комплекс биологически

активных веществ;

впервые разработан состав и технология спрея «Диабдерм» с использованием метода математического планирования экспериментов - латинского квадрата 3x3;

состав и технология крема «Диабдерм» разработаны с использованием трехфакторного дробного плана латинского квадрата 4x4;

определены числовые характеристики сбора «Диабдерм» и стандарты качества жидкого экстракта, спрея и крема на основе сбора.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены условия хранения и срок годности жидкого экстракта, а также полученного из него спрея и крема сложного состава «Диабдерм»;

биологическая эффективность крема «Диабдерм» доказана в опытах *in vitro* по методу Л. Крувчинского;

для спрея и крема «Диабдерм» установлены фармакологические показатели: специфическая активность и острая токсичность.

Достоверность результатов исследования. Уровень достоверности полученных результатов объясняется применением современных технологических, физических, физико-химических, биофармацевтических, фармакологических методов, а также тем, что разработанные лечебно-косметические средства прошли испытания в промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что разработан оптимальный способ получения жидкого экстракта из местного лекарственного растительного сырья, на основе жидкого экстракта подобран состав и создана технология лечебно-косметического спрея и крема, установлены критерии, обеспечивающие их качество.

Практическая значимость результатов исследований объясняется разработкой и утверждением совместно с ООО «Herbal additive» Технических условий и Технологических инструкций на производство лечебно-косметического спрея и крема «Диабдерм», что будет способствовать расширению ассортимента противовоспалительных лечебно-косметических средств.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке технологии крема и спрея «Диабдерм» с комплексным противовоспалительным составом:

Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические условия (ТУ 26532533-003:2022) и Технологическая инструкция (ТИ 26532533-003:2022) на производство лечебно-косметического крема «Диабдерм». В результате в ООО «Herbal additive» стало возможным производство средства для лечения и профилактики синдрома диабетической стопы;

Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические

условия (ТУ 26532533-005:2023) и Технологическая инструкция (ТИ 26532533-005:2023) на производство лечебно-косметического спрея «Диабдерм». В результате в ООО «Herbal additive» стало возможным производство средства для лечения осложнений сахарного диабета в форме спрея;

в результате проведенных фармакологических испытаний доказана специфическая противовоспалительная активность и безвредность лечебно-косметического крема «Диабдерм» (письмо МЗ РУз №8н-3/280 от 15.10.2004 г.). 2018). В результате удалось разработать лечебно-косметический продукт с надежной терапевтической активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 10 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 6 статей и 13 тезисов. В частности, в научных изданиях опубликовано 6 статей, в том числе 3 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК к публикации основных научных результатов для получения степени доктора философии (PhD).

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, части экспериментов, проведенных в трех главах, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составил 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обосновывается актуальность и необходимость проведенных исследований, описываются цель и задачи, объекты и предметы исследований, показывается их совместимость с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, констатируется научная новизна и практические результаты исследований, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов. Представлена информация о внедрении результатов исследований, об опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации озаглавлена **«Особенности технологии противовоспалительных средств, используемых наружно при заболеваниях кожи»**, в обзоре литературы приведено описание лекарственных растений, применяемых наружно при воспалительных заболеваниях кожи, характеристика биологически активных веществ, содержащиеся в них; факторы, влияющие на процесс извлечения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья; характеристика и современная номенклатура препаратов в форме спрея, предназначенных для наружного применения; подробно освещены такие вопросы, как выбор вспомогательных веществ и номенклатура препаратов

для местного применения при воспалительных заболеваниях кожи. Анализ опубликованных результатов исследований наших и зарубежных ученых помог разработать состав высокоэффективного оригинального препарата в сочетании экстрактов лекарственных растений, синтетических антисептических и фунгистатических препаратов.

«Во второй главе диссертации **«Материалы и методы испытаний. Разработка состава и технологии раствора спрея Диабдерм»** описаны теоретические основы подбора лекарственных растений, входящих в состав противовоспалительного сбора «Диабдерм». В частности, с целью эффективного использования лекарственных растений, применяемых для профилактики и наружной терапии воспалительных заболеваний кожи, развивающихся на фоне сахарного диабета, в состав сбора «Диабдерм» были отобраны лекарственные растения согласно классификации, представленной в литературе и с учётом состава и количественного содержания биологически активных веществ (БАВ): растения применяемые при воспалительных заболеваниях кожи и антибактериальных инфекциях; растения с обезболивающим и спазмолитическим действием; растения, применяемые в местной регенеративной терапии; растения, применяемые при дезинтоксикации; растения, содержащие витамины, макро- и микроэлементы, инулин и др. Состав сбора был подобран методом ранжирования его фармакотерапевтических (противовоспалительных и регенерирующих ткани, д.м.н., проф. Т.М. Махмудов, д.м.н., проф. Х.У. Алиев и д.м.н., проф. А.А. Абидов, 2005 г.) показателей, обработку полученных результатов проводили методом экспертной оценки с помощью индексов желательностей от 1 до 5 баллов (метод А.Я. Кобзаря и О.М. Гриценко, 2002), в итоге был подобран следующий состав: цветки календулы лекарственной - 1,0 трава тысячелистника обыкновенного - 2,0 листья крапивы двудомной - 1,0 листья тутовника белого - 5,0 корень цикория обыкновенного - 1,0 корень ферулы воночей - 3,0.

В последующих исследованиях были изучены факторы, влияющие на процесс экстракции, а также информация об оборудовании и вспомогательных веществах, использованных при производстве и оценке качества жидкого экстракта и спрея «Диабдерм». Рассмотрены факторы, влияющие на полноту экстракции БАВ из противовоспалительного сбора «Диабдерм»: степень измельченности сырья, мм; вид и концентрация экстрагента, %; соотношение сырья и экстрагента; время затраченное на экстракцию, ч. С целью получения из сбора «Диабдерм» спирто-водной вытяжки растительное сырьё дополнительно измельчали (1,0-5,0 мм), в качестве экстрагента использовали этиловый спирт различной концентрации (20%, 40%, 60%, 70% и 90%) и горячую воду ($95 \pm 5^{\circ}\text{C}$).

С учётом учётом оборудования для экстракции, имеющихся в местных производствах жидкий экстракт «Диабдерм» получали методом перколяции, реперколяции и трехстадийной дробной мацерации-циркуляции. При этом качественные показатели спирт-водных вытяжек определяли по выходу

сухого остатка (соответственно - 3,61, 3,25 и 3,03%) и содержащихся в его составе биологически активных веществ сумме флавоноидов в пересчёте на кверцетин (соответственно - 2,30, 2,27. 2,24).

В ходе исследований было установлено, что жидкие экстракты, полученные методами перколяции и реперколяции по качественным показателям немного превосходят показатели жидкого экстракта, полученного методом мацерации-циркуляции. Оптимальным методом для получения жидкого экстракта «Диабдерм» был выбран метод реперколяции: оптимальное измельчение растительного сырья 3-4 мм, последовательное использование в качестве экстрагентов этилового спирта 90% и 70%, далее экстракция водой очищенной при температуре 80-90 °С. Условия для каждого этапа экстракции: при экстракции 90% этиловым спиртом – 3 часа (коэффициент спиртопоглощения 3,2, соотношение сырья и экстрагента 1:0,5); при экстракции 70% этиловым спиртом – 2 часа, (коэффициент спиртопоглощения 2,0, соотношение сырья и экстрагента 1:0,5).

Оптимальная степень измельченности растительного сырья 3-4 мм, для экстрагирования с 90% и 70% этиловым спиртом в одну последовательность, из первого перколятора фильтруют 80% экстракта, затем фильтрование продолжается пока в сырье не осталось действующего вещества.

Далее спирто-водные извлечения, полученные на двух этапах экстракции объединяли, при этом соотношение составило 1:1. Объединённые извлечения отстаивали при температуре 8°С в течении 3 суток, далее вытяжка была профильтрована. Числовые показатели жидкого экстракта «Диабдерм» определены согласно методов, описанных в литературе (Таблица 3).

Для разработки и оптимизации состава и технологии спрея «Диабдерм» для наружного применения был использован метод математического планирования эксперимента – латинский квадрат 3х3, где каждый фактор изучался на трех уровнях варьирования без повторных наблюдений. Латинский квадрат 3х3 представляет собой квадратную таблицу трех различных канонических форм, где общее количество квадратов равно $3 \cdot (3-1) = 12$. Математическая модель для неповторяющихся трехфакторных экспериментов представлена следующим уравнением:

$$Y_{ij} = \mu + A_i + B_j + C_k + E_{ijk} \quad (1)$$

Где μ – суммарный эффект; A_i – влияние фактора А; B_j – влияние фактора В; C_k – влияние фактора С; E_{ijk} — случайная ошибка.

Процесс разработки оптимального состава и технологии спрей «Диабдерм» требует учета ряда переменных факторов, например: тип растворителя (фактор А), тип стабилизатора (фактор В), тип поверхностно-активных веществ (фактор С). Каждый из этих факторов в той или иной степени влияет на технологические характеристики и показатели качества препарата сложного состава (табл. 1). Для проверки значимости этих факторов было проведено 9 экспериментов согласно плану эксперимента в условиях, предусмотренных матрицей планирования эксперимента.

Характеристика переменных факторов, влияющих на качество спрея «Диабдерм»

Степени	Факторы		
	Вид растворителя (А)	Вид стабилизатора (В)	Вид поверхностно-активного вещества (ПАВ) (С)
1	Вода очищенная	Бензойная кислота	Олеиновая кислота 1%
2	Глицерин	Сорбиновая кислота	Эмульгатор ВТМС 3%
3	Димексид	Калий сорбат и натрий бензоат (1:2)	Состав без добавления ПАВ

В качестве критериев оптимизации были выбраны следующие факторы: показатель рН раствора, Y_1 ; количество борной кислоты, (г), Y_2 ; эвакуация раствора из распылительного устройства (%), Y_3 . Матрица планирования и результаты исследований по оптимизации состава и технологии распыляемого раствора «Диабдерм» представлены в таблице 2, где все три фактора различаются на трех уровнях.

Однородность дисперсии оценивали по критерию Фишера, сравнивая полученные значения дисперсии с табличным значением критерия Фишера, при этом было установлено, что показатели рН спрея «Диабдерм» по факторам А, В и С больше, чем результаты, представленные в таблице ($F_{\text{опыт}} > F_{\text{табл.}}$), поэтому не было возможности проверить адекватность основных факторов; на количественное содержание борной кислоты в растворе (г) влияет фактор А, а оценочное влияние на факторы В и С меньше, чем результат в таблице ($F_{\text{опыт}} < F_{\text{табл.}}$), это показывает на линейность и модель пригодна для анализа, и есть возможность проверить обоснованность основных факторов; было обнаружено, что результаты факторов А, В и С оказывают большое влияние на процесс эвакуации раствора из распылительного устройства (%) согласно результатам, представленным в таблице ($F_{\text{опыт}} > F_{\text{табл.}}$). На основании полученных результатов с целью оптимизации процесса получения спрей для наружного применения была создана турнирная таблица предпочтений и отобраны опыты с результатами лидера (L).

Предпочтительные результаты оценивались как «3», хорошие и удовлетворительные результаты оценивались как «2» и «1», а отрицательные результаты оценивались как «0». «Лидеры» (L) определялись путем подсчета предпочтений по каждому факторному уровню: $a_1 > a_3 > a_2$, $b_3 > b_2 > b_1$, $c_3 > c_1 > c_2$. Изучены уровни всех факторов, влияющих на процесс экстракции, которые оказались наиболее умеренными, и определен «Лидер» (L) с наивысшим баллом (табл. 2).

С учетом результатов, приведённых в таблице (таблица 2, L), лидером исследований оказались результаты опыта №3.

В ходе проведенных исследований установлено, что показатель рН модельных растворов обеспечивает оптимальное значение рН в зависимости от выбранного состава и они удовлетворяют требованиям нормативных

документов (рН 4,0-8,0), установлено, что количество борной кислоты в растворах напрямую зависит от типа растворителя.

Таблица 2

Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации технологии спрей «Диабдерм»

Номер опыта	Факторы			Критерии оптимизации			L
	A	B	C	Показатель рН раствора, Y_1	Количественное содержание борной кислоты (г), Y_2	Эвакуация раствора из распылительного устройства (%), Y_3	
1	a ₁	b ₁	c ₁	4,0	1,0003	97,3	6
2	a ₁	b ₂	c ₂	4,6	0,9809	95,4	6
3	a ₁	b ₃	c ₃	4,3	1,0000	98,5	9
4	a ₂	b ₁	c ₂	4,0	0,8900	73,8	2
5	a ₂	b ₂	c ₁	4,2	0,9899	76,7	3
6	a ₂	b ₃	c ₃	4,0	0,9899	92,6	4
7	a ₃	b ₁	c ₃	4,4	1,0001	90,4	3
8	a ₃	b ₂	c ₂	4,3	1,0002	90,2	4
9	a ₃	b ₃	c ₁	4,1	0,9888	75,6	5

На процесс эвакуации раствора из распылительного устройства (%) оказывал влияние тип растворителя, при этом очищенная вода была наиболее подходящим растворителем, а тип стабилизатора практически не влиял на данный процесс. Было доказано, что эвакуация растворов, не содержащих в составе раствора ПАВ в соответствии с требованиями нормативных документов (не менее 95 %), протекал легко и полно. На основании опытов был выбран раствор следующего состава.

Состав спрея «Диабдерм»:

«Диабдерм» жидкий экстракт	10,0
Борная кислота	1,0
Карбамид	10,0
Ментол	0,1
Этиловый спирт 96%	0,2
Лимонная кислота	0,1
Натрий бензоат	0,2
Калий сорбат	0,1
Вода очищенная	78,3
Общая масса	100,0

Раствор спрея «Диабдерм» готовится в асептических условиях в предварительно простерилизованной таре, лекарственных, вспомогательных веществ и оборудовании (рис. 3): компоненты взвешиваются, сырье измельчается и просеивается. Сырье просеивают через вибросито с размером частиц 200 мкм. Сырье, не прошедшее через вибросито, повторно измельчают, а затем снова просеивают. Затем с учетом растворимости

ингредиентов, входящих в состав срея «Диабдерм», и их массы, готовили раствор в следующем порядке: половину прописанной очищенной воды нагревают (70 ± 2 °С), затем в ней растворяют борную кислоту. После охлаждения раствор фильтруют. В остальной части воды очищенной растворяют сорбат калия (при температуре 20 °С 13,8 г в 100 мл воды), лимонную кислоту (при температуре 20 °С 59,4 г в 100 мл воды), бензоат натрия (при температуре 20°С, 62,8 г в 100 мл воды), карбамид (51,8 г в 100 мл воды при 20°С) перемешивают до полного растворения, затем фильтруют. 0,1 г ментола, входящего в состав спрей-раствора «Диабдерм», растворяют в 0,2 мл 96%-ного спирта этилового и фильтруют. Полученные водные растворы объединяют, в конце добавляют жидкий экстракт «Диабдерм» и спиртовой раствор ментола и перемешивают.

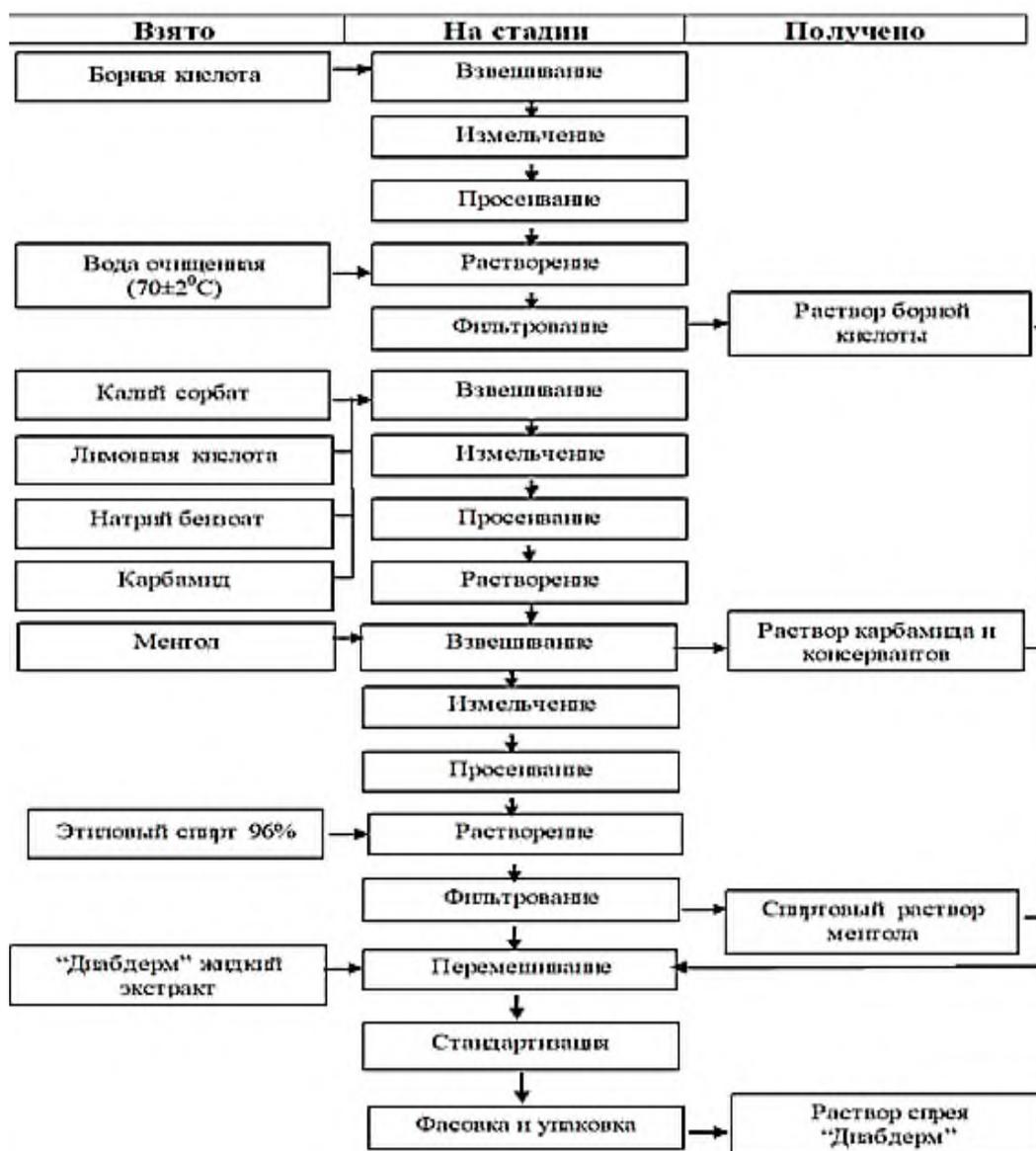


Рисунок 1. Схема технологического процесса получения срея «Диабдерм»

Качественные показатели приготовленного спрей-раствора «Диабдерм» для наружного применения были изучены по методикам, представленным в

литературе, и на основании полученных результатов были составлены соответствующие нормативные документы (табл. 3).

Таблица 3

Результаты определения показателей качества жидкого экстракта и спрея «Диабдерм».

Изученные показатели	Характеристика	
	Жидкий экстракт	Спрей
Внешний вид	Прозрачный водно-спиртовая вытяжка темно-зелено-коричневого цвета с характерным запахом лекарственных растений, входящий в состав сбора «Диабдерм».	Прозрачный однофазный раствор светло-желтовато-коричневого цвета без добавок, с характерным для ингредиентов запахом.
Концентрация этилового спирта, %	67,72 ±0,97	7,0±1,97
Количество тяжёлых металлов, не более 0,01%	Удовлетворительное	Удовлетворительное
Количество сухого остатка, не менее 5%	5,158±1,07	-
Масса жидкости в одной упаковке, г	91,32±2,4	96,76±1,8
Количественное содержание флавоноидов (в пересчёте на рутин), %	1,05±0,18	0,17±0,32
Количественное содержание флавоноидов (в пересчёте на кверцетин), %	1,92±0,02	1,35±0,19
Количественное содержание полисахаридов, %	4,67±0,44	1,76±0,25
Карбамид, по содержанию азота, %	Не менее 46,5	48,01±0,103

В третьей главе диссертации проведены научные исследования по разработке технологии лечебно косметического крема «Диабдерм». Здесь приведены описания препаратов и вспомогательных веществ, используемых для получения крема «Диабдерм».

С целью выбора научно обоснованного состава и оптимальной технологии крема «Диабдерм», а также с целью сокращения количества экспериментов из статистических методов был использован трехфакторный дробный план латинского квадрата 4x4.

При этом были выбраны следующие переменные факторы, влияющие на качественные показатели крема: фактор А - тип основы; фактор В - тип технологического процесса; фактор С - биоэффективность. Каждый оптимизирующий фактор изучался на четырех переменных уровнях: Y_1 – внешний вид, Y_2 – однородность (с), Y_3 – вязкость, %, Y_4 – стабильность, %. Переменные факторы, влияющие на качественные показатели крема «Диабдерм» представлены в табл. 4, где для проверки степени влияния указанных факторов было проведено 16 экспериментов в условиях, заданных матричным планом.

Значимость параметров, влияющих на качественные показатели крема, были определены дисперсионным анализом, при этом при сравнении результатов анали за с табличными значениями критерия Фишера было установлено следующее: вид основы и биодоступность (факторы А и С) оказывает значительное влияние ($F_{\text{опыт.}} > F_{\text{табл.}}$), а вид технологического процесса (фактор В) практически не влияет. Из-за сильного влияния факторов А и В на параметры качества кремов линейную модель получить не удалось.

Таблица 4

Переменные факторы, влияющие на качественные показатели крема «Диабдерм»

Степень	Факторы		
	Вид основы (А)	Вид технологического процесса (В)	Биодоступность, % (С)
1	Гидрофильная основа	1	37
2	Вазелин/ланолин (6:3)	2	49
3	Эмульсионная основа	3	56
4	Адсорбционная основа	4	45

Матрица планирования экспериментов и качественные показатели модельных образцов крема «Диабдерм» представлены в таблице 5.

Таблица 5

Матрица планирования экспериментов и качественные показатели модельных образцов крема «Диабдерм»

Количество опытов	Параметры			$Y_1, 10^{-3} \text{ кг/с}$	$Y_2, \text{ с}$	$Y_3, \%$	$Y_4, \%$	D
	A	B	C					
1	a ₁	b ₁	c ₁	7,8	912	1,10	3,42	0
2	a ₂	b ₁	c ₂	4,5	804	3,10	7,68	0
3	a ₃	b ₁	c ₃	6,2	192	1,70	5,58	0,678
4	a ₄	b ₁	c ₄	5,3	378	0,09	1,70	0,787
5	a ₁	b ₂	c ₄	7,2	930	0,50	3,64	0
6	a ₂	b ₂	c ₃	4,6	654	3,20	7,43	0
7	a ₃	b ₂	c ₁	6,3	210	1,90	5,34	0,586
8	a ₄	b ₂	c ₂	5,5	366	0,05	1,32	0,827
9	a ₁	b ₃	c ₂	6,9	888	0,80	4,23	0,162
10	a ₂	b ₃	c ₁	4,3	720	3,60	7,87	0
11	a ₃	b ₃	c ₄	5,9	180	1,50	5,63	0,707
12	a ₄	b ₃	c ₃	5,0	360	0,10	2,10	0,783
13	a ₁	b ₄	c ₃	7,3	1032	0,90	3,18	0
14	a ₂	b ₄	c ₄	4,1	780	2,80	6,87	0,117
15	a ₃	b ₄	c ₂	6,2	198	2,01	4,92	0,560
16	a ₄	b ₄	c ₁	5,1	390	0,08	1,30	0,790

Поэтому были проведены множественные повторные сравнения для сильных смешанных факторов. При этом уровень склонности к фактору А распределился следующим образом: $a_4 > a_3 > a_1 > a_2$; Для фактора В: $b_1 > b_2 > b_3 > b_4$; Для фактора С: $c_1 > c_2 > c_3 > c_4$.

Обобщенную функцию желательности удобно использовать для оптимизации показателей качества кремов. Функция желательности представляет собой среднее геометрическое значение отдельных свойств и рассчитывается по следующему уравнению:

$$D = \sqrt[4]{d_1 d_2 d_3 d_4} \quad (2)$$

где D — индекс обобщенной функции склонности; d_1 - внешний вид крема (Y_1); d_2 – однородность (Y_2); d_3 - вязкость (Y_3); d_4 - биоэффективность (Y_4 , %).

При построении шкалы желательности был использован метод количественной оценки со значениями в диапазоне от 0 до 1 (рис. 2).



При этом $D=1$ соответствует значению показателей, проявляющих наиболее положительные свойства, а $D=0$ – наиболее отрицательным показателям качества. Значения промежуточных уровней склонности к оценке качества продукции: очень плохо (0,00-0,20), плохо (0,20-0,37), удовлетворительно (0,37-0,63), хорошо (0,63-0,80) и очень хорошо (0,80-1,00).

Рисунок 2. Обобщенная функция желательности параметров оптимизации.

Результаты оценки обобщенной функции желательности (D) представлены в таблице 5. В результате проведенных экспериментов подобран состав крема «Диабдем» и оптимальный технологический процесс.

Состав крема «Диабдерм», на 100,0 г:

Жидкий экстракт «Диабдерм»	5,0
Борная кислота	1,0
Карбамид	10,0
Ментол	0,1
Эмульсионная консистентная основа:	
Вазелин	50,0
Эмульгатор Т-2	8,4
Вода очищенная	25,5
Общая масса	100,0

Технология:(Рис. 3): вазелин и эмульгатор Т-2 расплавляют на водяной бане (50 ± 5 °С), затем сверху понемногу наливают горячую воду ($90-95$ °С) и профильтрованный раствор борной кислоты, перемешивая постепенно смесь охлаждают до температуры 30 ° С. Полученную смесь оставляют на 12-24

часов. В смесителе перемешивают предварительно измельчённый и просеянный ментол и карбамид, к смеси добавляют жидкий экстракт «Диабдерм», продолжая измельчать, понемногу вводят эмульсионно-консистентную основу с растворённой в ней борной кислотой. Далее готовый крем в течении 2-3 часов гомогенизируется в смесителе до образования однородной массы.

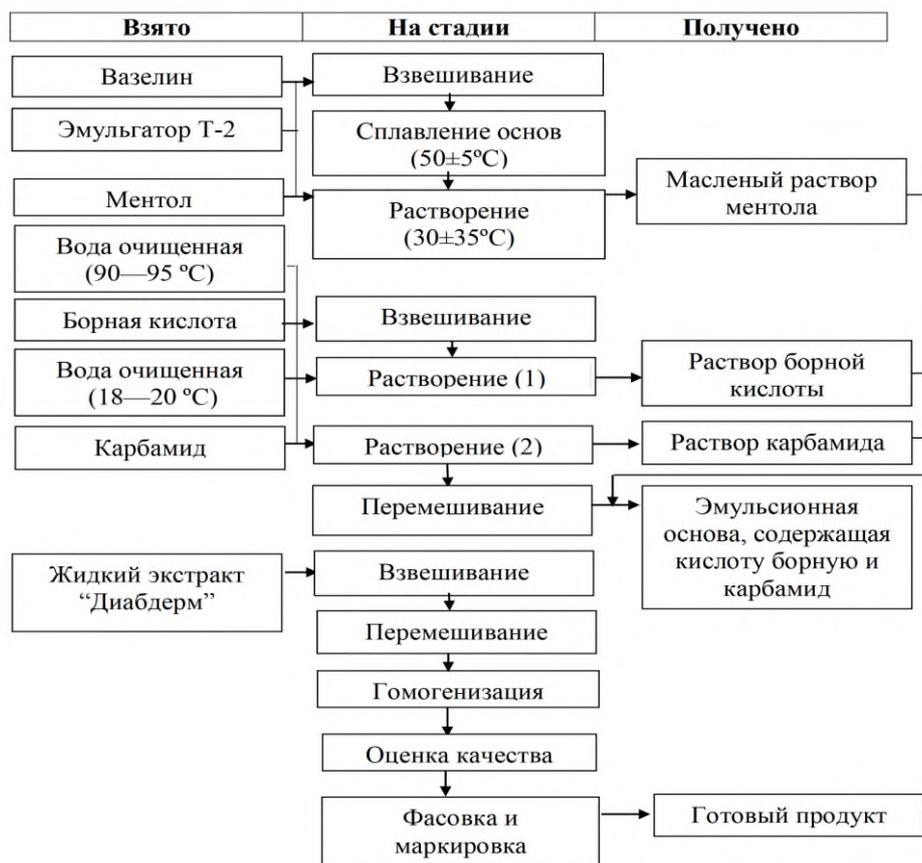


Рисунок 3. Описание технологического процесса крема «Диабдерм»
 Качественные показатели готового крема представлена в таблице 6.

Таблица 6

Результаты оценки качества крема «Диабдерм», приготовленной на эмульсионно-консистентной основе

Изученные показатели	Нормы качества в соответствии с НД	Полученные результаты
Внешний вид	Светло-зелёная масса, со своеобразным запахом и мягкой консистенции	Соответствует
Однородность	Однородная масса	Соответствует
Стабильность	Не должно расслаиваться и выпадать в осадок	Соответствует
- Коллоидная (в центрифуге со скоростью 1500 об./мин.)		
- Термическая (в термостате при температуре 40±2 °C)		Соответствует
рН (водной вытяжки, 1:10)	6,5-7,5	6,5-6,8
Потеря массы при нагревании, %	14	4,38
Содержание полисахаридов, %	Не менее 0,80	0,90±0,20

В четвёртой главе диссертации «**Определение биодоступности, условий и сроков годности лечебно косметического крема «Диабдерм»**» биодоступность крема изучали методом равновесного диализа (Л. Крувчинский, Польша). Была изучена кинетика выделения 1% борной кислоты, приготовленной на различных (гидрофильных, липофильных, эмульсионных и адсорбционных) основах, в среду растворения – вода очищенная. В частности, для проведения исследований были приготовлены 4 вида основ: I-состав – гидрофильная основа, содержащая бентонит, глицерин и воду очищенную; II-состав – гидрофобная основа, содержащая вазелин и безводный ланолин (6: 3); III-состав – эмульсионно-консистентную основу, содержащую вазелин, эмульгатор Т-2 и воду очищенную; IV-состав – адсорбционную основу, содержащую парафин, подсолнечное масло и эмульгатор Т-2. Методом нейтрализации (индикатор - фенолфталеин) определяли количество борной кислоты, выделившееся из образцов крема в среду растворения через определённый срок (каждые 30 минут). Кинетика выделения борной кислоты в диализную среду представлена на рисунке 4. Было доказано, что эмульсионно консистентная основа обладает наибольшей биодоступностью сравнительно других основ.

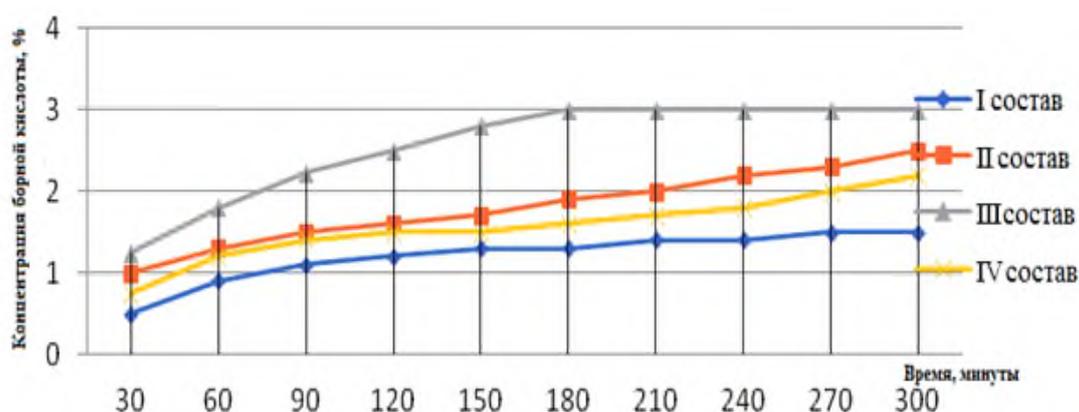


Рисунок 4. График кинетики высвобождения борной кислоты из кремов, приготовленных на различных основах

Противовоспалительную активность крема «Диабдерм» изучали на базе ООО «New innovation pharm group» в опытах *in vivo* на лабораторных крысах по результатам уменьшения отека задней лапки, поврежденной 0,1 мл 2% раствором формалина. Крем «Диабдерм» наносили на рану животным из расчета 25 мг/кг, наблюдалось, что в течении 3 часов от начала эксперимента отёк уменьшался на 42% относительно контрольной группы, это доказывает, что крем достоверно обладает противовоспалительной активностью.

Также проводилось изучение острой токсичности крема «Диабдерм», в результате исследований крем признан малотоксичным средством.

Жидкий экстракт «Диабдерм», спрей и крем, расфасованные в тару из различных материалов, оставались доброкачественными при хранении в естественных условиях в течение 2 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложен противовоспалительный сбор «Диабдерм» для наружного применения, содержащий цветки календулы лекарственной, траву тысячелистника обыкновенного, листья крапивы и тутовника, корни чинары обыкновенной и ферулы вонючей, а также определены его числовые и количественные показатели.

2. Предложена технология получения жидкого экстракта «Диабдерм» и определены следующие показатели качества: внешний вид (прозрачное, темно-зелено-бурое водно-спиртовое извлечение с запахом лекарственных растений, входящих в состав), концентрация этилового спирта ($67,72 \pm 0,97\%$), количество тяжелых металлов (не более $0,01\%$), количество сухого остатка ($5,158 \pm 1,07\%$), количество флавоноидов в пересчёте на кверцетин ($1,92 \pm 0,02\%$), содержание полисахаридов ($4,67 \pm 0,44\%$).

3. Состав и технология спрея «Диабдерм» разрабатывались методом латинского квадрата 3×3 , в ходе которого было установлено, целесообразность использования в качестве вспомогательных веществ воды очищенной в качестве растворителя и смеси сорбата калия и бензоата натрия (1:2) в качестве стабилизатора. Доказано, что разработанный спрей соответствует требованиям нормативных документов по всем качественным и количественным показателям.

4. Состав и технология ранозаживляющего косметического крема «Диабдерм» предложены с использованием метода математического планирования эксперимента – трёхфакторного дробного плана латинского квадрата 4×4 . В результате проведенных исследований был выбран образец крема Диабдерм, приготовленный на эмульсионно-консистенционной основе. Физико-химические и реологические свойства крема, приготовленные по данному составу, исследовали по методикам, представленным в литературе. Определено, что крем соответствует требованиям НД по внешнему виду, показателю рН, потере массы при нагревании, диспергируемости лекарственных веществ, коллоидной и термической стабильности.

5. Биоэффективность крема «Диабдерм» определяли методом *in vitro* - равновесного диализа (Л. Крувчинский) и по результатам исследований, проведенных в течение 3 часов, было доказано, что кинетика выделения борной кислоты из крема, приготовленного на эмульсионной консистенционной основе показывает самый высокий результат.

6. Срок годности жидкого экстракта «Диабдерм», спрея и крема на его основе был изучен в естественных условиях в различной упаковке и определен как 2 года.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

KHUSENOVA SHAKHNOZA SHUKHRATOVNA

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR ANTI-INFLAMMATORY
CREAM AND SPRAY «DIABDERM» OF COMPLEX COMPOSITION**

15.00.01 – drug technology

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

Tashkent-2023

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2023.1.PhD/Far.63

Dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical Institute.

The Abstract of the dissertation is posted 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 adviser: **Fayzullaeva Nodira Sultanovna**
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Official opponents: **Olimov Nemat Kayumovich**
doctor of pharmaceutical sciences, professor
Abdurakhmanov Bakhtiyar Alimovich
Doctor of Philosophy of Engineering Sciences

Leading organization: **Tashkent Institute of Chemical Technology**

Thesis will be defended on « 1 » November 2023 at 12⁰⁰ hours at a meeting of the Scientific Council number DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek Street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38, fax (+99871)256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 47) at the address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek Street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

The thesis of dissertation is sent « 16 » 10 2023.
(Registry of the distribution protocol № 47 dated « 16 » 10 2023)



K.S. Rizaev
Chairman of the Scientific Council on conferment of Academic degrees, Doctor of Medical Sciences

E.S. Karieva
Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of Scientific degrees, Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

F.F. Urmanova
Chairman of the Scientific Seminar under Scientific Council on conferment of Scientific degrees, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

INTRODUCTION

Abstract of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD)

aim of the research is to determine the composition, technology, quality standards and bioefficiency of a cosmetic product containing a liquid extract obtained on the basis of the «Diabderm» collection from local medicinal plants.

Objects of the research. A multicomponent anti-inflammatory therapeutic and cosmetic spray and a cream based on a liquid extract obtained from the «Diabderm» collection of a new composition were selected.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, a technology for obtaining a liquid extract containing a complex of biologically active substances from the anti-inflammatory collection «Diabderm» from local medicinal plant materials was developed;

for the first time, the method and technology of the «Diabderm» spray using the Latin square 3x3 method was developed;

the composition and technology of the «Diabderm» cream are developed using a 3-factor fractional plan of the derivative square 4x4 of mathematical modeling;

The quantitative parameters of the «Diabderm» collection and the quality standards of the liquid extract, spray and cream based on the collection were determined.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained during the development of the technology of cream and spray «Diabderm» with a complex anti-inflammatory composition:

The Committee for Sanitary-Epidemiological Welfare and Public Health of the Republic of Uzbekistan approved the Technical Specifications (TU 26532533-003:2022) and Technological Instructions (TI 26532533-003:2022) for the production of medicinal and cosmetic cream “Diabderm”. As a result, it became possible for Herbal Additive LLC to produce a product for the treatment and prevention of diabetic foot syndrome;

The Committee for Sanitary-Epidemiological Welfare and Public Health of the Republic of Uzbekistan approved the Technical Specifications (TU 26532533-005:2023) and Technological Instructions (TI 26532533-005:2023) for the production of medicinal and cosmetic spray “Diabderm”. As a result, it became possible for Herbal Additive LLC to produce a product for the treatment of complications of diabetes mellitus in the form of a spray;

as a result of pharmacological tests, the specific anti-inflammatory activity and harmlessness of the medical and cosmetic cream «Diabderm» were proved (letter of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-3/280 dated 15.10.2004). 2018). As a result, it was possible to develop a therapeutic and cosmetic product with reliable therapeutic activity.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, a literature review, a part of the experiments in three chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Назарова З.А., Туреева Г.М., Файзуллаева Н.С., Хусенова Ш.Ш. Маҳаллий хом ашёлар асосида олинган фитоапликацион дори воситаларини самарадорлигини аниқлаш //Фармацевтика журнали. - 2019.-№ 3. -52-57 б. (15.00.00.; №2).

2. Khusenova Sh.Sh., Fayzullaeva N.S. Learning Bioavailability Of «Diabderm» Ointment With Method Of «In Vitro» //The American journal of medical sciences and pharmaceutical research.-2020.-Vol. 2.- P.151-155 (ISSN: 2689-1026, SJIF 2022=5,286).

3. Хусенова Ш.Ш., Файзуллаева Н.С., Сотимов Ғ.Б. «Диабдерм» суюқ экстракт технологиясини ишлаб чиқиш //Фармацевтика журнали.-2021.-№2.- 104-108 б. (15.00.00.; №2).

4. Хусенова Ш.Ш., Файзуллаева Н.С. «Диабдерм» йиғма технологиясини ишлаб чиқиш //Фармацевтика журнали. - 2022.- № 1.-89-96 б. (15.00.00.; №2).

5. Файзуллаева Н.С., Хусенова Ш.Ш. «Диабдерм» сиртки эритма (спрей) таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш //Eurasian journal of medical and natural sciences.-2023.- Vol. 3(4).- P.139-147. (ISSN: 2181-287X, SJIF 2023=5,995).

6. Khusenova Sh.Sh., Fayzullaeva N.S. The optimization of technology of «Diabderm» cream //European chemical bulletin. – 2023.- Vol.12(1).- P.633-649. (ISSN: 2063-5346, Scopus 2022=0,247).

II бўлим (II часть, II part)

7. Назарова З.А., Туреева Г.М., Файзуллаева Н.С., Хусенова Ш.Ш. Изучение фармакологической активности и биологической доступности фитодерматологических препаратов // матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: .-2019. –Т. 2. (Серія «Наука»). - С. 190-191.

8. Назарова З.А., Туреева Г.М., Файзуллаева Н.С., Хусенова Ш.Ш. Определение биологической доступности и фармакологической активности аппликационных лекарственных форм //Материалы международной научно-практической конференции «Процессы совершенствования мировой научной мысли в XXI». -2019.- С.58-64.

9. Хусенова Ш.Ш., Файзуллаева Н.С. Оценка качества состава и технологии олеогеля «Дермостоп» // «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» мавзусидаги халқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари.- 2019.- 90-92 б.

10. Хусенова Ш.Ш. Разработка состава сбора «Диабдерм» для наружной терапии воспалительных заболеваний кожи // «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» Материалы международной научно-практической конференции. -2020.- 331-332 б.

11. Хусенова Ш.Ш., Файзуллаева Н.С. Диабетик оёқ ярасига мўлжалланган яллиғланишга қарши дори воситаларини самарадорлигини аниқлаш //«Абу али ибн сино:Инсон саломатлиги ва экология» халқаро илмий-амалий видео конференцияси».- 2020.-362 б.

12. Khusenova Sh.Sh., Khamidova S.Sh. Determining the effectiveness of anti-inflammatory preparations in diabetic foot syndrome //International scientific and practical Internet conference: Integration into the world and connection of sciences.- 2020.- P.128-129.

13. Хусенова Ш.Ш. Технология жидкого экстракта «Диабдерм» // Материалы IX международной научно-практической дистанционной конференции «Менеджмент и маркетинг в составе современной экономики, науки, образования, практики».- 2021.- С.840.

14. Хусенова Ш.Ш. Маҳаллий хом ашёлар асосида тери яллиғланишга қарши «Диабдерм» курук экстракт технологиясини ишлаб чиқиш // «Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар» мавзусидаги IV халқаро илмий-амалий анжуман материаллари.- 2021.-115-116 б.

15. Хусенова Ш.Ш. «In vitro» усулида «Диабдерм» суртмасининг биосамарадорлигини аниқлаш //«Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати» мавзусидаги халқаро илмий-амалий анжуман материаллари.- 2021.-298-299 б.

16. Khusenova Sh.Sh. Development of the composition of the anti-inflammatory collection “Diabderm” //Матеріалі ІІ Міжнародної дистанційної конференції «Сучасні аспекти створення лікарських засобов».- 2022.- С.22.

17. Khusenova Sh.Sh. Determination of the quantity of the total flavonoids in dry «Diabderm» extract Journal of chemistry of natural compounds society of chemists of Uzbekistan //«Actual problems of the chemistry of natural compounds» Scientific conference of young scientists.- 2022.-P.14.

18. Хусенова Ш.Ш., Файзуллаева Н.С. Диабдерм суртма таркибидаги флавоноидлар микдорининг умумий микдорини аниқлаш //«Ўзбекистонда илмий тадқиқотлар» 39-қўп тармоқли илмий масофавий онлайн даврий анжуман материаллари.- 2022.-19 б.

19.Хусенова Ш.Ш., Файзуллаева Н.С. «Диабдерм» спрей таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш //«Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар» мавзусидаги халқаро илмий-амалий анжумани материаллари тўплами.- 2023.- 88-89 б.

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

Bosmaxona litsenziyasi:



9338

Bichimi: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» garniturası.
Raqamli bosma usulda bosildi.
Shartli bosma tabog'i: 2,5. Adadi 100 dona. Buyurtma № 51/23.

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