

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА ШАХЛО ХАБИБУЛЛАЕВНА

АЧЧИҚ ЭРМОН ЎСИМЛИГИ АСОСИДА ГЕЛЬМИНТГА ҚАРШИ
ДОРИ ВОСИТАСИ 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 doctor of philosophy dissertation (PhD)

Юлдашева Шахло Хабибуллаевна

Аччиқ эрмон ўсимлиги асосида гельминтга қарши дори воситаси
технологиясини ишлаб чиқиш..... 3

Юлдашева Шахло Хабибуллаевна

Разработка технологии противогельминтного лекарственного средства
на основе растения полыни горькой..... 21

Yuldasheva Shakhlo Khabibullayevna

Development of the technology of an anthelmintic medicinal product based
on the plant of wormwood bitter..... 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

ЮЛДАШЕВА ШАХЛО ХАБИБУЛЛАЕВНА

АЧЧИҚ ЭРМОН ЎСИМЛИГИ АСОСИДА ГЕЛЬМИНТГА ҚАРШИ
ДОРИ ВОСИТАСИ 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 В.2020.2.PhD/Far65 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент Фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Тухтаев Хаким Раҳманович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Юнусова Холида Манноновна
фармацевтика фанлари доктори, профессор
Халилов Равшанжон Муратджанович
техника фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «21» 09 соат 13⁰⁰ 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 (46 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2023 йил «31» 08 кунни тарқатилди.
(2023 йил «46» 31 даги 08 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, фарм.ф.д., профессор

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертлари баҳосига кўра, дунёда тарқалиши бўйича гельминтоз барча юқумли ва паразитар касалликлар орасида 3-ўринда туради ва бугунги кунда ушбу ташхис 4,3 млрд. беморда аниқланган. Шу муносабат билан ҳозирги вақтда экологик безарар ва юмшоқ терапевтик таъсирга эга бўлган, табиий ўсимлик хомашёси асосида олинган самарали антигельминт таъсирга эга дори препаратларини яратиш, сифатини баҳолаш мезонларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда дунё микёсида ўсимлик хомашёлари асосида олинган комбинирланган доривор препаратларни ишлаб чиқиш, стандартлаш ва меъёрий ҳужжатларни тасдиқлаб, ишлаб чиқаришга жорий қилиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада ўсимлик хомашёларидан антигельминт таъсирли субстанция олиш технологиясини яратиш, унинг асосида беморга қулай бўлган дори шаклини ишлаб чиқиш, фармакологик фаоллигини исботлашга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамызда бугунги кунда аҳоли саломатлигига катта аҳамият бериш, жумладан гельминтлар билан касалланиш даражасини камайтириш мақсадида давлат дастурларини ишлаб чиқиш, фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш, антипаразитар дори воситалар ассортиментини кенгайтириш, юқори самарадорликка эга ва безарар дори воситалари билан таъминлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг иккинчи иловаси, 85-бандида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80%га етказиш....»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, дори воситалар ассортиментини маҳаллий доривор ўсимлик хомашёлари асосида юқори терапевтик самарадорлигига эга, иқтисодий жиҳатдан тежамли ва хавфсиз препаратлар билан кенгайтириш ҳамда маҳаллий фармацевтик корхоналарда ишлаб чиқариш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда Республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019-йил 6-майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019-йил 30-декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4668-сон «Ўзбекистон Республикасида халқ таъбиботини ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4670-сон «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни

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

муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга оид 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. Доривор ўсимлик хомашёсидан куруқ экстрактларни олиш, стандартлаш ҳамда улардан дори шакллари яратиш бўйича М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, З.А.Назарова, Х.М.Комилов, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева, Н.К.Олимов каби ўзбек олимларининг илмий изланишлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида И.В.Коротков, Е.О.Абызова, А.П.Северин, В.Д.Велонногова, М.Ю.Грязнов, А.И.Хусаинова, А.В.Куркина, Ж.Аҳмад, В.Ю.Михалёв, J.Urban, D.Mravčáková ва бошқалар томонидан ўсимликларни фармакогностик ўрганиш, сифатини таҳлил қилиш, қовоқ уруғидан чиқиндисиз технология бўйича «Тыквеол» ва «Тиквит» препаратларини ишлаб чиқиш, уларни стандартлаштириш, доривор ўсимлик экстрактларининг гельминтларга қарши самарадорлигини аниқлаш бўйича ўтказган тадқиқот ишлари катта аҳамиятга эгадир.

Мазкур диссертация ишида таклиф этилаётган комбинация бўйича доривор ўсимликлардан куруқ экстракт олишнинг мўътадил усулини ишлаб чиқиш, унинг сифат меъёрларини белгилаш, ушбу экстракт асосида капсула дори шакли таркиби ва технологиясини илмий асослаш, технологик ҳамда сифат кўрсаткичларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар бугунги кунгача олиб борилмаган.

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

Тадқиқотнинг мақсади гельминтга қарши аччиқ эрмон ер устки қисми, қовоқ уруғи, дастарбош гули ва саримсоқпёз асосида куруқ экстрактлар аралашмасини олиш, капсула дори тури таркиби ҳамда технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

куруқ экстракт олишда экстракциялаш жараёнига таъсир этувчи факторларни ўрганиш ҳамда оптимал таркиб танлаш;

куруқ экстрактлар аралашмаси сифат ва миқдорий таҳлил усулларини аниқлаш ҳамда тегишли меъёрларни белгилаш;

куруқ экстрактлар аралашмаси сақланиш шароити, яроқлилиқ муддати ва биосамарадорлигини аниқлаш;

субстанция сифатида олинган куруқ экстрактлар аралашмаси асосида капсула дори шакли учун мақбул таркиб ва мўътадил технологиясини ишлаб чиқиш;

капсула сифатини баҳолаш, сақланиш шароити, яроқлилиқ муддати ва биосамарадорлигини ўрганиш;

тавсия этилаётган дори препаратларини тиббиётга қўллаш ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун меъёрий ҳужжатларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУКга тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида аччиқ эрмон ер устки қисми, қовоқ уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқ пиёз асосида олинган куруқ экстрактлар аралашмаси ҳамда қаттиқ дори тури капсула олинган.

Тадқиқотнинг предметини куруқ экстрактлар олишнинг мўътадил технологиясини яратиш, субстанция сифатида олинган куруқ экстрактлар аралашмаси асосида капсула дори тури таркиби ва технологиясини ҳамда уларнинг сифат меъёрларини ишлаб чиқиш ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Ишни амалга оширишда замонавий технологик, физикавий, физик-кимёвий (титриметрия, спектрофотометрия, юқори самарали суюқлик хроматографияси), биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

аччиқ эрмон ер устки қисми, қовоқ уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқ пиёз асосида куруқ экстрактларни олиш технологияси ишлаб чиқилган;

олинган 4 та куруқ экстрактлар мўътадил нисбатларда аралаштирилиб, «Гельминт-АРТ» комбинирланган куруқ экстракти олинган ва унинг сифат меъёрлари аниқланган;

«Гельминт-АРТ» куруқ экстракти асосида капсула дори шаклининг таркиби ва мўътадил технологияси ишлаб чиқилган;

«Гельминт-АРТ» капсуласининг технологик ва сифат кўрсаткичлари аниқланган;

«Гельминт-АРТ» капсуласининг биосамарадорлиги биофармацевтик нуқтаи назардан исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсуласи гельминтларга қарши таъсири ҳамда безарарлиги аниқланган;

«Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсула дори шаклининг сақланиш шароити ҳамда яроқлилиқ муддати аниқланган;

гельминтларга қарши таъсирга эга «Гельминт-АРТ» куруқ экстракт ва капсула дори шакли учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган натижалар замонавий статистик таҳлил усулида ва физик-кимёвий, технологик, биофармацевтик, структура-механик, фармакологик текширувлар

асосида тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида синовдан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аччиқ эрмон ер устки қисми, ковоқ уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқ пиёзбошиси асосидаги куруқ экстрактлар олинганлиги, уларнинг мўътадил нисбатлардаги аралашмаси асосида капсула дори шакли таркиби танланганлиги ва технологияси ишлаб чиқилганлиги, ҳар икки дори воситаси учун сифат ва миқдор таҳлиллари олиб борилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган антигельминт таъсирга эга субстанция ва унинг асосидаги капсула дори шакли бўйича керакли ҳужжатлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун топширилганлиги ҳамда таклиф этилаётган дори воситаларининг ишлаб чиқариш технологияси саноат миқёсида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади. Ушбу препаратларни ишлаб чиқарилиши ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга бўлиб, импорт қилинаётган гельминтларга қарши дори воситаларни ўрнини босишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аччиқ эрмон ўсимлиги асосида гельминтга қарши дори воситаси технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсуласи учун корхона фармакопее мақолалари ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилган («Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКнинг 2023 йил 29 апрелдаги №29/11-00541-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу корхона фармакопее мақолаларининг тасдиқланиши гельминтга қарши дори воситасини ишлаб чиқариш имконини беради;

«Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсула дори шакли учун тажриба саноат регламентлари С.К.Исломбеков номидаги «O`ZKIMYOOFARM» АЖ корхонаси билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР: 00481330-006-2022, ОПР: 00481330-007-2022). Мазкур ҳужжатларнинг тасдиқланиши натижасида гельминтга қарши дори воситаси учун меъёрий ҳужжатлар ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсуласи учун специфик фармакологик фаоллиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижалар гельминтга қарши ишончли фаолликга эга безарар дори воситаларни ишлаб чиқариш имконини берган.

Тақиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та, жумладан 4 та халқаро ва 2 та республика илмий - амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 6 та илмий мақола, жумладан, 4 та республика ва 2 та хорижий журналда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертация ҳажми 110 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Доривор ўсимликлар асосида гельминтга қарши дори воситалари ишлаб чиқаришнинг истиқболлари**» деб номланувчи биринчи бобида халқ табobati ва тиббиётда қўлланилувчи гельминтга қарши воситалар ва ўсимликлар ҳақида адабиёт маълумотлари келтирилган. Адабиётлар шарҳида гельминтоз касаллигини келтириб чиқарувчи сабаблар, унинг турлари, гельминтга қарши дори воситаларининг таъсир кўрсатиш механизмлари тўғрисида замонавий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган. Соғлиқни сақлаш тизимининг катта эҳтиёжи туфайли ножўя таъсирларга эга бўлмаган, арзон, гельминтга қарши таъсирга эга бўлган табиий дори воситаларини ишлаб чиқиш, хусусан, маҳаллий ўсимликлар аччиқ эрмон, қовоқ уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқпиез асосида самарали препаратларни яратиш истиқболга эга эканлиги келтириб ўтилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотларни ўтказишда фойдаланиладиган объектлар, асбоб-ускуналар ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда фойдаланилган хомашёлар, ёрдамчи моддалар тавсифи, қўлланилган асбоб ва ускуналар, услублар каби маълумотлар ёритилган. Тавсия этилаётган аччиқ эрмон ер устки қисми, қовоқ уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқпиездан олинган қуруқ экстрактлар таркибидаги биологик фаол моддалар миқдорий таҳлил усули баён қилинган. Қуруқ экстрактлар аралашмаси-«Гельминт-АРТ» қуруқ экстракти ва унинг асосида ишлаб чиқилган капсула дори шаклининг миқдорий таҳлили усуллари ҳамда тегишли сифат меъёрлари келтирилган.

Диссертациянинг ««Гельминт-АРТ» куруқ экстракти олиш технологиясини ишлаб чиқиш. Унинг сифат ва сон кўрсаткичларини баҳолаш» деб номланган учинчи боби тавсия этилаётган ўсимлик хомашёлари асосида куруқ экстракт ажратиб олиш ва тегишли меъёрларни белгилаш, экстракциялаш жараёнига таъсир этувчи факторларни ўрганиш, куруқ экстрактлар аралашмаси олиш ва унинг технологик кўрсаткичларини ўрганиш, сифатини баҳолаш ҳамда макро, микроэлемент микдорий таркибини аниқлашга бағишланган.

Адабиётлар таҳлили натижалари ва фармакологлар тавсиясига кўра гельминтга қарши куруқ экстракт олиш учун тўртта ўсимлик хом ашёси аччиқ эрмон ер устки қисми, қовоқ уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқ пиёзбошиси танланди.

Аччиқ эрмон ер уски қисмидан экстракт олишда экстракция жараёнига таъсир этувчи факторлар: ҳарорат (20-30°C, 30-40°C, 40-60°C), экстрагент, спирт концентрацияси (тозаланган сув ва 40%, 70%, 96% этил спирти) ҳамда хомашё ва экстрагент нисбати (гидромодуль 1:2, 1:5, 1:10) аниқланди. 70% спиртда 1:2 нисбатда олинган экстрактнинг куруқ қолдиқ натижалари ижобий кўрсаткичларга эга ва экстракция жараёнига бериладиган ҳарорат биологик фаол моддалар (БФМ) ажралишига маълум даражада таъсир этди.

Тадқиқот ишида, аччиқ эрмон хомашёсидан 3 хил усулда куруқ экстракт олинди. Аччиқ эрмон ер устки қисми майдалик даражаси 3-5 мм майдаликда ва экстрагент сифатида сув, 70% этил спирти олинди, экстракциялаш жараёни перколяция ва ультратовуш орқали бажарилди. Куруқ экстракт олишда ўтказилган экстракция жараёни биофаол моддалар ажралиб чиқишига ва хомашё массасига нисбатан олинган маҳсулот унумига ўз таъсирини кўрсатди. Аччиқ эрмон хомашёсидан 70% спиртда перколяция усулида куруқ экстракт олиш мўътадил технологияси ишлаб чиқилди.

Кейинги тадқиқот ишида дастарбош гуллари куруқ экстракти 70% спиртда перколяция усулида ва ультратовуш ёрдамида олинди. Дастарбош гулларида керакли биофаол модда сақловчи куруқ экстракт олиш технологияси сифатида перколяция усули танланди. Қовоқ уруғидан куруқ экстракт олиш технологиясини ўрганишда уч хил усулда турли экстрагентлар қўллаган ҳолда олиб борилди. Технологик жараённинг ишлаб чиқаришда самарали эканлиги ва олинган маҳсулот масса улушининг юқорилигига кўра, учинчи усул (экстрагент - этил спирти, мойсизлантириш экстракцион бензин иштирокида) мўътадил деб топилди. Ўрганилган адабиётлар асосида саримсоқ пиёз маҳсулотидан куруқ экстракт олишда саримсоқ пиёзбошиси тозаланиб, майдаланди, хлороформ ёрдамида мойсизлантирилиб, 70% спиртда перколяция усулида экстракциялаб олинди.

Танланган ўсимлик хомашёларида турли усулда ва йиғма ҳолида куруқ экстрактлар ажратиб олинди. Биофаол моддалар микдорий таркиби таҳлил қилинди. Ўтказилган тадқиқотлар натижасига кўра ҳар бир ўсимлик хом ашёсидан алоҳида куруқ экстракт ажратиб олишга ва улардан куруқ экстрактлар аралашмаси ҳосил қилишга тўхталинди. Аччиқ эрмон асосида

олинган куруқ экстрактлар аралашмаси капсула дори шакли ишлаб чиқишда субстанция сифатида ўрганилди.

Аччиқ эрмон ер устки қисми, қовоқ уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқ пиёзбошисидан алоҳида олинган куруқ экстрактлар фармакологлар тавсиясига биноан 1:0,75:0,5:0,25 нисбатда аралаштирилиб, тайёрланган гельминтга қарши куруқ экстрактлар аралашмаси «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти деб номланди. Унинг сифат таҳлили бўйича тегишли меъёрлар белгиланди. Ўтказилган тадқиқот натижалари 1-жадвалда келтирилди.

Аччиқ эрмон асосида олинган куруқ экстрактлар аралашмаси элемент таҳлили унинг таркибидаги макро- ва микроэлементлар ҳамда гельминтлар жойлашган ичак тўқималарининг гижжаларни туширгандан сўнг қайта тикланишини таъминловчи элементлардан S олтингугурт миқдорини аниқлаш мақсадида ўрганилди. Бунинг учун плазмага индуктив боғланган масс-спектрометрия усули қўлланилиб, унинг асосида куруқ экстракт таркибида муҳим макро- ва микроэлементлардан калий (19770,348 мг/кг), кальций (4499,275 мг/кг), фосфор (1741,375 мг/кг), натрий (1651,368 мг/кг), кремний (230,156 мг/кг), магний (1852,835 мг/кг), темир (188,783 мг/кг), олтингугурт (33,035 мг/кг), рух(19,890 мг/кг), бор(3,265 мг/кг) ва мис (2,790 мг/кг) кабилар мавжудлиги аниқланди.

1-жадвал

«Гельминт-АРТ» куруқ экстрактининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

№	Кўрсаткичлар	Аниқлаш усули	Меъёри	Натижалар
1	Ташқи кўриниши	Органолеп-тик	Жигарранг тусли, ўзига хос ҳид ва аччиқ таъмга эга, гигроскопик кукун	мос
2	Эрувчанлик	ЎзР ДФ	Сувда, спиртда эрийди, метанолда яхши эрийди	мос
3	Чинлиги: -флавоноидлар -ошловчи моддалар -артабсин	кимёвий реакция кимёвий реакция кимёвий реакция	-сарик ранг ҳосил бўлиши (5% алюминий хлорид спиртли эритмаси билан) -жигарранг чўкинди ҳосил бўлиши (кўрғошин ацетат эритмаси билан) -эритма кўк-яшил, ҳатто тўқ яшил рангга айланиши (диметиламино-бензаль-дегид эритмаси билан)	мос мос мос
4	pH кўрсаткичи,%	ЎзР ДФ	3,0 дан 5,0 гача	4,54

5	Оғир металллар	ЎзР ДФ	Текширилаётган эритмада пайдо бўлган ранг, эталон эритма рангидан тўқ бўлмаслиги керак	мос
6	Қуритилганда йўқотилган оғирлик	ЎзР ДФ	5% кўп эмас	3,56
7	Микробиологик тозаллиги	ЎзР ДФ	5.1.8. Б	мос
8	Микдорий таҳлил: -флавоноидлар йиғиндис (лютеолин ҳисобида) мг/г; -ошловчи моддалар, %.	ЮССХ Перманганатометрик титрлаш	0,11 мг/г кам эмас 25% кам эмас	0,112 мг/г ±0,4% 27,1251 ±0,19%

Кейинги тадқиқот ишида аччиқ эрмон ер устки қисми, қовоқ уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқпиез асосида олинган қуруқ экстрактлар аралашмаси сон кўрсаткичлари, технологик хоссалари ўрганилди. «Гельминт-АРТ» қуруқ экстракти капсула дори шакли учун субстанция сифатида олинди. Субстанциядан капсула дори турини ишлаб чиқиш мақсадида, унинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари адабиётларда келтирилган усуллар бўйича ўрганилди. Субстанциянинг нам тортиш хоссаси С.А. Носовицкая ва унинг ҳаммуаллифлари таклиф этган усулда аниқланди. Тажриба сўнгида ютиб олинган намлик микдори мос равишда ўртача 76,87%, 87,64%, 102,53% ва 109,48% ни ташкил этди. Субстанциянинг юқори гигроскопик хоссага эга эканлиги маълум бўлди. Бу эса, гельминтга қарши қуруқ экстрактлар аралашмасидан дори шакли яратиш жараёнида унинг нам тортиш хоссаларини инобатга олиш ҳамда керакли ёрдамчи моддалар танлаш лозимлигини кўрсатади.

Тадқиқ қилинаётган субстанция фракцион таркиб, сочилувчан зичлик, сочилувчанлик, табиий оғиш бурчаги, қолдиқ намлик каби технологик хоссалари ўрганилди. Ўрганилган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Гельминтга қарши субстанция сифатида олинган қуруқ экстрактлар аралашмасининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари (n=5)

№	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
1.	Фракцион таркиб: +1000 -1000+ 500 - 500+ 250 - 250+ 150 - 150+125	мкм, %	2,1 33,5 42,8 17,4 4,2

2.	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	705,2
3.	Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	1,62
4.	Табиий оғиш бурчаги	град.	58,5
5.	Қолдиқ намлик миқдори	%	3,5

Олинган натижаларга кўра, субстанция фракцион таркиби, сочилувчанлиги ва табиий оғиш бурчаги бўйича қоникарсиз кўрсаткичларга эга. Аччиқ эрмон ер устки қисми, қовоқ уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқпийёз асосида олинган куруқ экстрактлар аралашмаси технологик кўрсаткичлари натижаларидан келиб чиқиб, бу субстанциядан капсула дори шаклини яратишда ёрдамчи моддаларни қўшиш ва нам дондорлаш усулини қўллаш мақсадга мувофиқдир.

Диссертациянинг ««Гельминт-АРТ» капсуласи технологиясини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш. «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсуласининг яроқлилиқ муддати ҳамда барқарорлигини ўрганиш» деб номланган тўртинчи боби субстанция сифатида олинган «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти асосида капсула дори шакли таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш, сифатини баҳолаш, таклиф этилаётган капсулалар учун «Эриш» тестини ишлаб чиқиш, «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти, капсула дори шакли сақланиши, яроқлилиқ муддати, микробиологик тозаллиги, ўткир захарлилиги ҳамда биосамардорлигини аниқлашга бағишланган.

«Гельминт-АРТ» куруқ экстракти капсула дори шакли учун субстанция сифатида олиниб, бу дори тури «Гельминт-АРТ» капсуласи деб номланди. Капсула олишда ёрдамчи моддалар ва «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти асосида турли комбинация, яъни 6 кўринишдаги таркиб ҳосил қилинди. Ёрдамчи моддалар сифатида микрокристаллик целлюлоза, крахмал, кальций карбонат, лактоза ва аэросиллардан фойдаланилди. Нам дондорлашда боғловчи модда ҳамда намловчи агент сифатида 40%, 70% этил спирти, крахмал клейстри олиниб, 6 та таркибда ўрганилди. Олинган гранулаларнинг ташқи кўриниши ва технологик кўрсаткичлари натижаларидан келиб чиқиб, 70% этил спирти танланди.

«Гельминт-АРТ» куруқ экстрактининг гигроскопиклиги ва сочилувчанлигини яхшилаш мақсадида микрокристаллик целлюлоза, крахмал, аэросил ишлатилди. Крахмал ва аэросил антифрикцион (сирпантирувчи) ёрдамчи модда вазифасини бажарди. Лактозадан сочилувчанлик хоссасини яхшилаш мақсадида, кальций карбонат эса адгезив хоссасини йўқотиш, сочилувчанлигини меъёрга келтириш учун фойдаланилди. «Гельминт-АРТ» капсуласини олиш учун ўрганилган таркиблар 3-жадвалда келтирилган.

Нам дондорлаш усулида олинган капсула массаларининг технологик хоссалари: фракцион таркиб, сочилувчанлик, табиий оғиш бурчаги, сочилувчан зичлик ва қолдиқ намлик кабилар ўрганилди. Олинган натижалар 4-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

«Гельминт-АРТ» капсуласини олиш учун ўрганилган таркиблар

Ингредиентлар	Таркиблар, мг					
	T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6
“Гельминт-АРТ” курук экстракти	250	250	250	250	250	250
МКЦ (Микрокристаллик целлюлоза 101)	175	75	125			75
Крахмал	50	50	50	50	50	50
Лактоза	20	120			75	
Кальций карбонат			70	195	120	120
Аэросил	5	5	5	5	5	5
Ўртача оғирлик, мг	500	500	500	500	500	500

4-жадвал

Капсула массаларининг технологик кўрсаткичларини ўрганиш натижалари (n=5)

Технологик кўрсаткичлар	Таркиблар					
	T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6
Фракцион таркиб, мкм%:						
+1000	1,1	1,3	1,5	1,6	0,7	1,2
-1000+ 500	70,0	68,7	65,4	72,4	73,6	75,0
-500+ 250	23,0	22,3	26,1	21,1	21,4	20,0
-250+ 150	4,4	5,6	5,4	4,2	3,8	3,2
- 150+125	1,5	2,1	1,6	0,7	0,5	0,6
-	-	-	-	-	-	-
Сочилувчан зичлик, кг/м ³	567±0,07	606±0,04	580±0,10	720±0,09	690±0,03	680±0,02
Сочилувчанлик, 10 ⁻³ кг/с	7,0±0,03	6,8±0,07	6,7±0,05	7,9±0,04	7.1±0,02	8,5±0,06
Табиий оғиш бурчаги, град.	36±1,12	34±1,22	37±1,45	40±1,93	38±1,87	42±1,04
Қолдиқ намлик миқдори, %	4,9±0,10	4,13±0,12	4,71±0,07	4,37±0,05	4,71±0,06	4,5±0,05

Олинган натижаларга кўра, кўшилган ёрдамчи моддалар субстанциянинг технологик хоссаларини ижобий томонга ўзгартирган. Бироқ лактоза асосида олинган 2-таркиб бўйича тайёрланган капсула массасида кейинчалик қумоқ ҳосил бўлгани тайёр маҳсулот сифатига салбий таъсир этди. 1-таркибда МКЦ юқори миқдорда қўшилиши эса капсулаларга массани

тўлдиришда ҳажмнинг ошиб кетиши каби муаммоларни келтириб чиқарди. Технологик кўрсаткичлардан сочилувчанлик ҳам яхши натижани бермади. Шу сабабли, 1 ва 2-таркиблардан воз кечилди. 4-таркибда нам донаторланган масса технологик кўрсаткичларидан сочилувчан зичлик адабиётларда келтирилган меъёрдан юқори кўрсаткичга эга (720 кг/м^3) бўлди. Шу сабабли, бу таркибдан воз кечилди. 3 ва 5-таркиб технологик кўрсаткичларидан сочилувчанлик ва табиий оғиш бурчаги бўйича олинган натижалар қониқарли бўлди.

Барча таркибларнинг технологик кўрсаткичлари ўрганилиб, ижобий технологик кўрсаткичга эга бўлган 6-таркибни мақбул деб танлаб олинди:

Субстанция	250 мг
Ёрдамчи моддалар:	
Кальций карбонат	120 мг
Микрокристаллик целлюлоза	75 мг
Крахмал	50 мг
Аэросил	5 мг
Капсула таркибининг ўртача оғирлиги	500 мг

Технологияси: капсула дори шаклини тайёрлаш учун аниқ миқдорда тортиб олинган куруқ экстракт майдаланиб, тешигининг диаметри 125 мкм элак орқали элакланди. Тарозида керакли миқдорда тортиб олинган субстанция ва ёрдамчи моддалар кетма кетликда солиниб, тешигининг диаметри 250 мкм элак орқали элакланди ва аралаштирилди. Аралаштириш жараёни 30-40 дақиқа давомида олиб борилди. Сўнг нам донаторлаш усулини қўллаш мақсадида, ҳосил бўлган тайёр аралашмага 70% этил спирти пульверизатор ёрдамида пуркаб, намланди. Ҳосил бўлган нам массани аралаштирган ҳолда гранулалар ҳолига келтирилди. Гранулалар патнисларга юпқа қилиб ёйилди ва қуриткич жавонида 65°C ҳароратда 45-55 дақиқага мўътадил қолдиқ намлик ҳосил бўлгунча қуритишга қўйилди. Қуриган масса яна бир бор элакланди. Ҳосил бўлган масса капсула тўлдирувчи капсулятор ускунаси ёрдамида №0 рақамли капсулаларга солинди. «Гельминт-АРТ» капсуласи олиниш технологияси 1-расмда келтирилган.

Кейинги босқичда тайёрланган капсулаларининг сифат кўрсаткичлари ўрганилиб, тегишли меъёрлар белгиланди. Олинган натижалар 5-жадвалда келтирилган.

«Гельминт-АРТ» капсуласининг биосамардорлигини баҳолаш мақсадида *in vitro* усулида «Айланма кажава» яъни Erweka DT асбобидан фойдаланган ҳолда эриш тести ишлаб чиқилди. Капсуладаги таъсир этувчи моддаларнинг ажралиб чиқиш тезлигига кажаванинг айланиш тезлиги ва pH муҳитнинг таъсири ўрганилди. Бунинг учун тозаланган сув (pH 5,8), 0,1 моль/л хлорид кислотаси (pH 1,2), 0,1 моль/л натрий гидрокарбонат (pH 7,8), 0,01 моль/л натрий тетраборат (pH 9,18) эритмаларидан фойдаланилди. Эритувчи муҳит ҳажми миқдорий таҳлил усулининг сезгирлигидан келиб чиқиб, 900 мл ни ташкил этди. Ҳарорат $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ дан иборат бўлди.

			жигаррангача бўлган, аччиқ таъм ва ўзига хос хидга эга бўлган кукун	
2.	Чинлиги	-флавоноидларга хос реакция -ошловчи моддаларга хос реакция	-сарик ранг ҳосил бўлиши (5% алюминий хлорид спиртли эритмаси билан) -жигарранг чўкинди ҳосил бўлиши (кўрғошин ацетат эритмаси билан)	мос
3.	Ўртача масса ва ундан четланиши	ЎзР ДФ 2.9.5	-490-600мг гача, ±10%	503мг ±7,5%
4.	Парчаланиши	ЎзР ДФ 2.9.1	30 дақиқадан ошмаслиги керак	мос
5.	Эрувчанлиги	ЎзР ДФ 2.9.3.	45 дақиқадан сўнг ажралиб чиққан биофаол моддалар кўрсатилган микдорнинг 75% дан кам бўлмаслиги керак.	мос
6.	Микдорий тахлил: -флавоноидлар йиғиндиси (лютеолин ҳисобида), мг/г; -ошловчи моддалар, %	ЮССХ усули	0,092 мг/г кам эмас	0,0908 мг/г ±0,17%
		Перманганатомет- рик титрлаш усули	15% кам эмас	15,2784 ±0,22%

Эритувчи рН муҳитининг капсуладаги БФМларнинг ажралиб чиқиш тезлигига таъсирини ўрганиш бўйича тажриба натижалари 6-жадвалда келтирилган.

Ўрганилаётган муҳит сифатида тозаланган сув олинганида вақти 15, 30 ва 45 дақиқада капсула таркибидан эритувчи муҳитига таъсир этувчи моддалар ажралиб чиқиш тезлиги (флавоноидлар йиғиндиси ўртача микдори лютеолин ҳисобида) мос равишда 48%, 67% ва 78% ни ташкил этди. Ўтказилган тадқиқот натижалари асосида эритувчи муҳит сифатида тозаланган сув танланди.

БФМнинг тўлиқ ажралиб чиқишига кажава айланиш тезлигининг таъсирини (50, 100, 150 ва 200 айл/дақ.) ўрганиш бўйича тадқиқот натижалари 7-жадвалда келтирилган бўлиб, «Айланма кажава» айланиш тезлиги 100 айл/дақ. га ва янада юқорига кўтарилганда, 45 дақиқада БФМнинг капсула таркибидан эритувчи муҳитига ажралиб чиқиш тезлиги эса мос равишда 78% ва 82% ни ташкил этди. Бунда иктисодий томондан қараганда, «Айланма кажава»нинг айланиш тезлиги дақиқасига 100 марта бўлиши мақсадга мувофиқ деб топилди.

Эритувчи рН муҳитининг «Гельминт-АРТ» капсуласидан БФМни ажралиб чиқиш тезлигига таъсирини ўрганиш натижалари

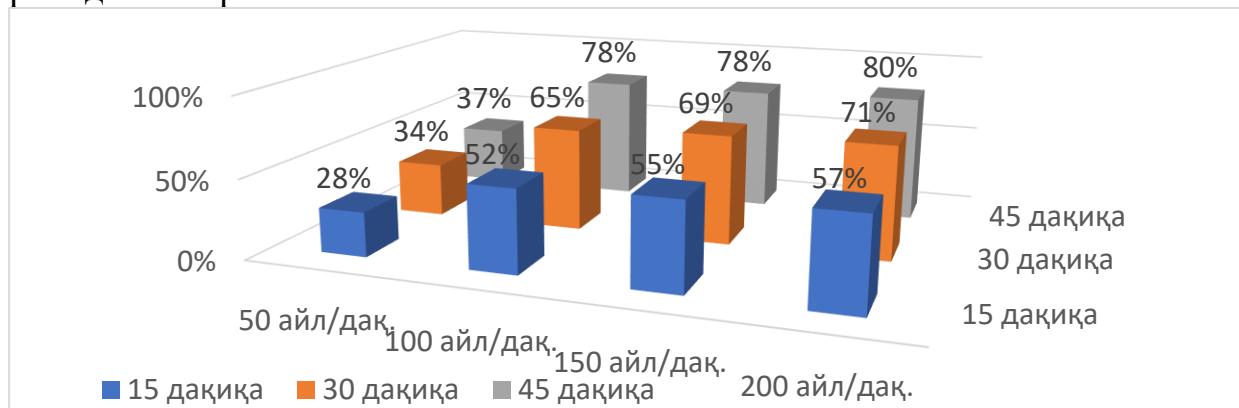
Ўрганилаётган шароит				«Гельминт-АРТ» капсуласи БФМ ўртача миқдори, %	
				Флавоноидлар (лютеолин ҳисобида)	Ошловчи моддалар
Ўрганилаётган муҳитлар	тозаланган сув (рН 5,8)	Вақти, дақиқа	15	48	54
			30	67	75
			45	78	87
	0,1 моль/л хлорид кислотаси (рН 1,2)		15	43	56
			30	63	81
			45	78	85
	0,1 моль/л натрий гидрокарбонат (рН 7,8)		15	12	15
			30	23	29
			45	29	35
	0,01 моль/л натрий тетраборат (рН 9,18)		15	2,0	9,8
			30	2,8	10,5
			45	3,1	11,5

Тавсия этилаётган капсула БФМининг ажралиб чиқишига айланма кажава тезлигининг таъсирини ўрганиш натижалари

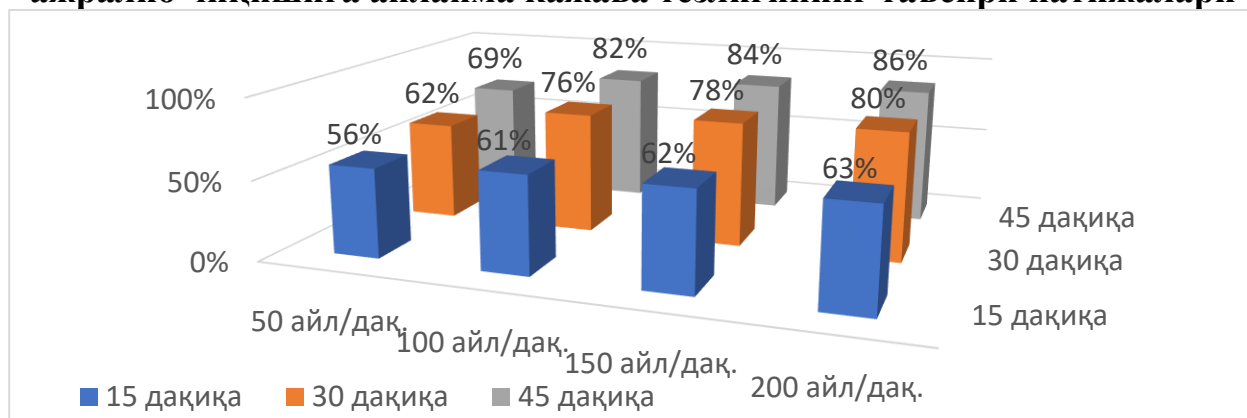
Ўрганилаётган шароит				«Гельминт-АРТ» капсуласи БФМ ўртача миқдори, %	
				Флавоноидлар (лютеолин ҳисобида)	Ошловчи моддалар
Айланма кажава тезлиги, айл/дак.	50	Вақти, дақиқа	15	28	56
			30	34	62
			45	37	69
	100		15	52	61
			30	65	76
			45	78	82
	150		15	55	62
			30	69	78
			45	78	84
	200		15	57	63
			30	71	80
			45	80	86

Тайёр маҳсулот сифатини биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш учун кажаванинг айланиш тезлиги 100 айл/дақ. таклиф этилди, эритма ҳажми 900 мл, муҳит эса тозаланган сув деб олинди.

«Гельминт-АРТ» капсуласи БФМ (флавоноидлар йиғиндиси ўртача миқдори лютеолин ҳисобида) ажралиб чиқишига айланма кажава тезлигининг таъсирини ўрганиш натижалари диаграммаси 2-расмда келтирилган. «Гельминт-АРТ» капсуласи БФМ (ошловчи моддалар) ажралиб чиқишига айланма кажава тезлигининг таъсирини ўрганиш натижалари диаграммаси 3-расмда келтирилган.



2-расм. «Гельминт-АРТ» капсуласи БФМ (флавоноидлар йиғиндиси ўртача миқдори лютеолин ҳисобида) ажралиб чиқишига айланма кажава тезлигининг таъсири натижалари



3-расм. «Гельминт-АРТ» капсуласи БФМ (ошловчи моддалар) ажралиб чиқишига айланма кажава тезлигининг таъсири натижалари

Кейинги тадқиқот ишида тавсия этилаётган «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсула дори шакли сақланиш шароити ҳамда яроқлилиқ муддатини аниқлаш турли қадокларда табиий усулда хона ҳароратида ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) сақлаш шароитида олиб борилди. Тадқиқотлар сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича талаб даражасида бўлди ва сақланиш муддатини камида 2 йил деб белгиланди.

«Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсула дори шаклининг ним ўткир заҳарлилиги, кумулятив хоссаси ҳамда аллергияловчи таъсирлари «NEW INNOVATION PHARM GROUP» МЧЖ фармакологлари томонидан ўрганилди. Ушбу препаратларнинг деярли ним ўткир заҳарли эмаслиги, кумулятив хоссаларга ва аллергиязияловчи таъсирларга эга эмаслиги тажрибаларда аниқланди. «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсуласи ўткир заҳарлилиги ҳамда специфик фармакологик фаоллигини ўрганиш бўйича тажрибалар Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси акад. С.Ю.

Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти фармаколог олимлари билан ҳамкорликда амалга оширилди. Таққословчи препаратлар сифатида дастарбош гуллари-Tanacetum Vulgare, ковок уруғи-Cucurbita перо, фенасал ва пирантел олинди. Ўткир заҳарлилиги жиҳатидан синовдан ўтган «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти аниқ гельминтга қарши (антинематодоз фаоллиги 90,2% ва антицестодоз фаоллиги 74,9%) таъсирга эга деб топилди. «Гельминт-АРТ» капсуласи ўткир заҳарлилиги ва специфик фармакологик фаоллиги бўйича тажриба натижалари унинг деярли заҳарли эмаслиги ҳамда гельминтга қарши (антинематодоз фаоллиги 91,1% ва антицестодоз фаоллиги 75,7%) таъсирга эгалигини кўрсатди.

ХУЛОСАЛАР

1. Ажратмаларни олиш жараёнига таъсир этувчи омиллар ўрганилиб, аччиқ эрмон ер устки қисми, ковок уруғи, дастарбош гуллари ва саримсоқпиёз куруқ экстрактларининг технологиялари таклиф этилди.

2. Куруқ экстрактлар аралашмаси - «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти сифат ва миқдорий таҳлиллари олиб борилиб, тегишли меъёрлари белгиланди. Унинг технологик хоссалари ижобий натижаларга эга бўлмагани сабабли ёрдамчи моддалар ва нам донаторлаш усулидан фойдаланган ҳолда капсула дори шакли таркиби танланди ва мўътадил технологияси таклиф этилди.

3. «Гельминт-АРТ» капсуласининг сифат меъёрлари белгиланди. Ушбу дори воситасининг биосамарадорлиги *in vitro* усулида ўрганилиб, кажава айланиш тезлиги 100 айл/дақ., эритувчи муҳит сифатида тозаланган сув, эритма ҳажми – 900 мл деб таклиф этилди.

4. «Гельминт-АРТ» куруқ экстрактлар аралашмаси специфик фаоллиги бўйича *Hymenolepis nana* га нисбатан антицестодоз самарадорлиги 74,9% ни, *Aspiculuris tetraptera* га нисбатан антинематодоз фаоллиги 90,2% ни ташкил этиб, яққол намоён бўлган гельминтларга қарши (антинематодоз ва антицестодоз) таъсири мавжудлиги ҳамда ўткир заҳарли эмаслиги исботланди. «Гельминт-АРТ» капсуласи ҳам деярли заҳарли эмаслиги ҳамда гельминтга қарши (антинематодоз фаоллиги 91,1% ва антицестодоз фаоллиги 75,7%) таъсирга эгалиги исботланди.

5. «Гельминт-АРТ» куруқ экстрактлар аралашмаси ва унинг асосидаги капсула дори шаклининг сақланиш шароити ҳамда яроқлилиқ муддати табиий усулда аниқланиб, 2 йил деб белгиланди.

6. «Гельминт-АРТ» куруқ экстракти ва капсула дори шакли учун корхона фармакопея мақолалари ишлаб чиқилди ҳамда тиббиёт амалиётида фойдаланишга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» ДУКга тақдим этилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ЮЛДАШЕВА ШАХЛО ХАБИБУЛЛАЕВНА

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЯ ПОЛЫНИ
ГОРЬКОЙ**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.PhD/Far65

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:

Тухтаев Хаким Рахманович
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Юнусова Холида Маннановна
доктор фармацевтических наук, профессор

Халилов Равшанжон Муратджанович
доктор технических наук

Ведущая организация:

Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. А.Султанова

Защита диссертации состоится «21» 09 2023 года в 13⁰⁰ 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 46). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «31» 08 2023 года.
(Реестр протокола рассылки № 46 от «31» 08 2023 года).



К.С. Ризаев

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

Ё.С. Кариева

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, д.ф.н.,
профессор

Ф.Ф. Урманова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гельминтоз занимает 3-е место по распространенности из всех инфекционных и паразитарных заболеваний в мире, и на сегодняшний день этот диагноз выявлен у 4,3 миллиарда пациентов. В связи с этим в настоящее время важное значение имеет разработка критериев оценки качества и создание лекарственных препаратов с эффективным противоглистным действием, полученных на основе натурального растительного сырья, обладающих экологически чистым и мягким терапевтическим эффектом.

В настоящее время на мировом уровне проводятся научные исследования по разработке, стандартизации и утверждению нормативных документов, внедрению в производство комбинированных лекарственных препаратов, полученных на основе растительного сырья. В связи с этим особое внимание уделяется созданию технологии получения из растительного сырья субстанции с антигельминтным действием, разработке на её основе удобной для пациента лекарственной формы и доказательству её фармакологической активности.

В нашей республике сегодня уделяется большое значение здоровью населения, в том числе достигаются определенные результаты в разработке государственных программ с целью снижения заболеваемости гельминтами, ускоренном развитии фармацевтической промышленности, расширении ассортимента противопаразитарных препаратов, обеспечении высокоэффективными и безопасными лекарственными средствами. В пункте 85 Приложения 2 Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы поставлены важные задачи: «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 важным является расширение ассортимента лекарственных средств за счет экономически выгодных и безопасных препаратов с высокой терапевтической эффективностью на основе местного лекарственного растительного сырья, а также проведение научных исследований по их производству на местных фармацевтических предприятиях.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», № ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», № ПП-4668 от 10 апреля 2020 года «О дополнительных

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

мерах по развитию народной медицины в Республике Узбекистан», № ПП-4670 от 10 апреля 2020 года «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», а также нормативно-правовыми актами, относящимися к данной деятельности.

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. В области получения сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья, их стандартизации и создания на их основе лекарственных форм большое значение имеют научные исследования таких узбекских ученых, как М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, З.А.Назарова, Х.М.Комилов, Х.М.Юнусова, Е.С.Кариева, Н.К.Олимов.

В мировом масштабе большое значение имеют исследования, проведенные И.В.Коротковым, Е.О.Абызовой, А.П.Севериным, В.Д.Велоноговой, М.Ю.Грязновым, А.И.Хусаиновой, А.В.Куркиной, Дж.Ахамад, В.Ю.Михалевой, J.Urban, Д.Мравчаковой и другими по фармакогностическому изучению растений, анализу качества, разработке препаратов «Тыквеол» и «Тиквит» по безотходной технологии из семян тыквы, их стандартизации, определению эффективности экстрактов лекарственных растений против гельминтов.

До настоящего времени не проводились научные исследования по разработке оптимального способа получения сухого экстракта из лекарственных растений по предлагаемой в настоящей диссертационной работе комбинации, определению норм его качества, научному обоснованию состава и технологии капсульных лекарственных форм на основе этого экстракта, изучению технологических и качественных показателей.

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

Целью исследования является получение смеси сухих экстрактов на основе надземной части полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока, разработка состава и технологии капсулированной лекарственной формы, обладающей противогельминтным действием.

Задачи исследования:

изучение факторов, влияющих на процесс экстракции и выбор оптимального состава при получении сухого экстракта;

определение методов качественного и количественного анализа смеси сухих экстрактов и установление соответствующих норм;

определение условий хранения, срока годности и биодоступности смеси

сухих экстрактов;

разработка оптимального состава и технологии капсулированной лекарственной формы на основе смеси сухих экстрактов, полученных в качестве субстанции;

оценка качества капсул, изучение срока годности, условий хранения и биодоступности капсул;

подготовка и подача в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан нормативной документации для получения разрешения на применение в медицине и производство рекомендуемых лекарственных препаратов.

Объектом исследования выбрана смесь сухих экстрактов, а также твердая лекарственная форма в виде капсулы, полученные на основе надземной части полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока.

Предметом исследования является создание оптимальной технологии получения смеси сухих экстрактов, разработка состава, технологии и стандартов качества капсулированной лекарственной формы на основе смеси сухих экстрактов, полученных в качестве субстанции.

Методы исследования. При выполнении работы использовались современные технологические, физические, физико-химические (титриметрия, спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография), биофармацевтические, фармакологические методы исследования и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработана технология получения сухих экстрактов на основе надземной части полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока;

путем смешивания в оптимальных пропорциях четырех сухих экстрактов получен комбинированный сухой экстракт «Гельминт-АРТ» и определены стандарты его качества;

разработаны состав и оптимальная технология капсулированной лекарственной формы на основе сухого экстракта «Гельминт-АРТ»;

определены технологические и качественные показатели капсулы «Гельминт-АРТ»;

доказана биодоступность капсулы «Гельминт-АРТ» с биофармацевтической точки зрения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены противогельминтное действие и безопасность сухого экстракта и капсулы «Гельминт-АРТ»;

определены условия хранения и сроки годности сухого экстракта и капсулированной лекарственной формы «Гельминт-АРТ»;

разработана нормативная документация на сухой экстракт и капсулированную лекарственную форму «Гельминт-АРТ» с противогельминтным действием.

Достоверность результатов исследования. Результаты, полученные в исследовании, подтверждены современным методом статистического анализа и на основании физико-химических, технологических, биофармацевтических, структурно-механических, фармакологических исследований. Проведенные исследования апробированы в процессе опытно-промышленного производства.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в получении сухих экстрактов на основе надземной части полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока, в разработке технологии и выбранного состава капсулированной лекарственной формы на основе их смеси в оптимальных соотношениях, а также в проведении качественного и количественного анализа обоих лекарственных средств.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что необходимые документы на полученную антигельминтную субстанцию и капсульную лекарственную форму на ее основе поданы для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, а также технология производства предлагаемых препаратов проверена в промышленных масштабах. Производство данных препаратов имеет социально-экономическое значение и служит заменой импортным противогельминтным препаратам.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке технологии противогельминтного лекарственного средства на основе растения полыни горькой:

фармакопейные статьи предприятия на сухой экстракт и капсулы «Гельминт-АРТ» поданы на регистрацию в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (письмо ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» №29/11-00541 от 29 апреля 2023 года, письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). Утверждение данных фармакопейных статей предприятия даёт возможность производства противогельминтного лекарственного средства;

разработаны и утверждены опытно-промышленные регламенты на сухой экстракт и капсулированную лекарственную форму «Гельминт-АРТ» совместно с АО «УЗХИМФАРМ» им. С.К. Исламбекова (ОПР: 00481330-006-2022, ОПР: 00481330-007-2022). В результате утверждения данных документов обеспечивается разработка и регистрация в установленном порядке нормативных документов на противогельминтное лекарственное средство;

по результатам проведенных доклинических исследований доказана специфическая фармакологическая активность сухого экстракта и капсул «Гельминт-АРТ» (письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). Результаты дали возможность производства лекарственные

средства с достоверной противогельминтной активностью и безвредностью.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 6 научно-практических конференциях, в том числе 4 международных и 2 республиканских.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 4 научные статьи опубликованы в республиканских журналах 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 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Перспективы производства противогельминтных препаратов на основе лекарственных растений»** приведены литературные сведения о противогельминтных средствах и растениях, используемых в народной и традиционной медицине. В обзоре литературы проанализированы данные современной литературы о причинах гельминтоза, их видах, механизмах действия противогельминтных лекарственных средств. Показана перспективность разработки недорогих натуральных противогельминтных лекарственных средств без побочных эффектов, в частности создание эффективных препаратов на основе местных растений полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока ввиду большой потребности системы здравоохранения.

Во второй главе диссертации под названием **«Объекты, оборудование и методы, используемые при проведении исследований»** освещены такие сведения, как описание сырья, вспомогательных веществ, используемых приборов и оборудования, методов, применяемых при проведении исследований. Описан метод количественного определения биологически активных веществ в рекомендуемых сухих экстрактах, полученных из надземной части полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока. Приведены методы количественного определения смеси сухих экстрактов – сухой экстракт «Гельминт-АРТ» и разработанной на его основе капсульной лекарственной

формы, а также соответствующие стандарты качества.

Третья глава диссертации под названием **«Разработка технологии получения сухого экстракта «Гельминт-АРТ». Оценка его качественных и количественных показателей»** посвящена извлечению сухого экстракта на основе рекомендуемого растительного сырья и определению соответствующих норм, изучению факторов, влияющих на процесс экстракции, получению смеси сухих экстрактов и изучению ее технологических показателей, оценке качества и определению количественного состава макро- и микроэлементов.

На основании анализа литературы и рекомендаций фармакологов для получения противогельминтного сухого экстракта отобраны четыре вида растительного сырья: надземная часть полыни горькой, семена тыквы, цветки пижмы и чеснок.

Определены факторы, влияющие на экстракционный процесс при извлечении экстракта из надземной части полыни горькой: температура (20-30°C, 30-40°C, 40-60°C), экстрагент, концентрация спирта (спирт этиловый 40%, 70%, 96% и вода очищенная), а также соотношение сырья и экстрагентов (гидромодуль 1:2, 1:5, 1:10). Результаты сухого остатка экстракта, полученного в соотношении 1:2 в 70% спирте, имели положительные показатели, а температура в процессе экстракции в определенной степени оказывала влияние на выделение биологически активных веществ (БАВ).

В ходе исследования сухой экстракт получали из сырья полыни горькой тремя различными способами. Экстракцию надземной части полыни горькой со степенью измельчения 3-5 мм проводили методом перколяции и ультразвуком, а в качестве экстрагента использовали воду, спирт этиловый 70%. Процесс экстракции, проведенный при получении сухого экстракта, показал свое влияние на выделение биологически активных веществ и выход полученного продукта по отношению к массе сырья. Разработана оптимальная технология получения сухого экстракта путем перколяции в 70% спирте из сырья полыни горькой.

В последующем исследовании сухой экстракт цветков пижмы получали путем перколяции в 70% спирте и с помощью ультразвука. В качестве технологии получения сухого экстракта, сохраняющего необходимые биоактивные вещества из цветков пижмы, выбран метод перколяции. При изучении технологии получения сухого экстракта из семян тыквы использовали три различных метода с использованием разных экстрагентов. В связи с эффективностью технологического процесса в производстве и высокой массовой долей получаемого продукта третий способ (экстрагент - этиловый спирт, обезжиривание в присутствии экстракционного бензина) признан оптимальным. На основании изученной литературы при экстрагировании сухого экстракта из чеснока: луковичу чеснока очищали, измельчали, обезжиривали с помощью хлороформа и экстрагировали перколяцией в 70% спирте.

Сухие экстракты выделяли различными способами и в виде сбора из отобранного растительного сырья. Проанализирован количественный состав биоактивных веществ. По результатам проведенных исследований было принято решение о выделении из сырья каждого растения отдельного сухого экстракта и

создании из них смеси сухих экстрактов. Смесь сухих экстрактов, полученных на основе полыни горькой, исследовали в качестве субстанции при разработке капсульной лекарственной формы.

Согласно рекомендации фармакологов сухие экстракты, полученные отдельно из надземной части полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока, смешивали в соотношении 1:0,75:0,5:0,25, а приготовленная противогельминтная смесь сухих экстрактов получила название сухой экстракт «Гельминт-АРТ». Для его качественного анализа установлены соответствующие нормы. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1.

Проведен элементный анализ смеси сухих экстрактов, полученных на основе полыни горькой, с целью определения содержания в ней макро- и микроэлементов, а также содержания серы S, обеспечивающей регенерацию тканей кишечника после дегельминтизации. Для этого применялся метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, на основании которого было установлено, что в сухом экстракте присутствуют такие важные макро- и микроэлементы, как калий (19770,348 мг/кг), кальций (4499,275 мг/кг), фосфор (1741,375 мг/кг), натрий (1651 368 мг/кг), кремний (230 156 мг/кг), магний (1852 835 мг/кг), железо (188 783 мг/кг), сера (33 035 мг/кг), цинк (19 890 мг /кг кг), бор (3265 мг/кг) и медь (2790 мг/кг).

Таблица 1

Результаты исследования качественных показателей сухого экстракта «Гельминт-АРТ»

№	Показатели	Метод исследования	Норма	Результаты
1.	Описание	Органолептический	Гигроскопичный порошок коричневого цвета с характерным запахом и горьковатым вкусом.	соотв.
2.	Растворимость	ГФ РУз	Растворим в воде, спирте, хорошо растворим в метаноле.	соотв.
3.	Подлинность: -флавоноиды -дубильные вещества -артабсин	-химическая реакция -химическая реакция -химическая реакция	-образование желтого цвета (5% с спиртовым раствором алюминия хлорида) -образование коричневого осадка (с раствором ацетата свинца) -раствор становится сине-зеленым или даже темно-зеленым (с раствором диметиламино-бензальдегида)	соотв. соотв. соотв.

Продолжение таблицы 1

4.	Показатель pH, %	ГФ РУз	от 3,0 до 5,0 каждый	4,54
5.	Тяжелые металлы	ГФ РУз	Цвет исследуемого раствора не должен быть темнее цвета эталонного раствора.	соотв.
6.	Потеря в массе при высушивании	ГФ РУз	Не более 5%	3,56
7.	Микробиологическая чистота	ГФ РУз	5.1.8. Б	соотв.
8	Количественное определение: -суммы флавоноидов (в пересчете на лютеолин), мг/г; -дубильные вещества, %.	ВЭЖХ Перманганатометрическое титрование	Не менее 0,11 мг/г Не менее 25%	0,112мг/г ±0,4% 27,1251 ±0,19%

В дальнейшей исследовательской работе изучены количественные показатели, технологические свойства смеси сухих экстрактов, полученных на основе надземной части полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока. В качестве субстанции для капсульной лекарственной формы взят сухой экстракт «Гельминт-АРТ». С целью разработки капсульной лекарственной формы из субстанции изучены его физико-химические и технологические свойства по методикам, приведенным в литературе. Влагосорбционное свойство субстанции изучено методом, предложенным С.А.Носовицкой и соавторами. В конце эксперимента среднее содержание поглощенной влаги составило 76,87%, 87,64%, 102,53% и 109,48% соответственно. Выяснилось, что вещество обладает высокими гигроскопическими свойствами. Это свидетельствует о том, что в процессе создания лекарственной формы из смеси противогельминтных сухих экстрактов следует учитывать ее влагосорбционные свойства и провести подбор необходимых вспомогательных веществ.

Изучены технологические свойства исследуемого вещества, такие как фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, остаточная влажность. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Согласно полученным результатам, субстанция имеет неудовлетворительные показатели по фракционному составу, сыпучести и углу естественного откоса. По результатам технологических параметров смеси сухих экстрактов, полученных на основе надземной части полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока, целесообразно добавление вспомогательных веществ и использование метода влажной грануляции для создания из этого вещества капсульной лекарственной формы.

Таблица 2

Результаты исследования технологических свойств смеси сухих экстрактов, полученной в качестве противогельминтного средства (n=5)

№	Изученные показатели	Единица измерения	Полученные результаты
1.	Фракционный состав: +1000 -1000+ 500 - 500+ 250 - 250+ 150 - 150 + 125	мкм, %	2,1 33,5 42,8 17,4 4,2
2.	Насыпная плотность	кг/м ³	705,2
3.	Сыпучесть	10 ⁻³ кг/с	1,62
4.	Угол естественного откоса	град.	58,5
5.	Остаточная влажность	%	3,5

Четвертая глава диссертации, названная **«Разработка и оценка качества технологии капсулы «Гельминт-АРТ». Изучение срока годности и стабильности сухого экстракта и капсулы «Гельминт-АРТ»**» посвящена подбору и разработке технологии состава капсульной лекарственной формы на основе полученного в качестве субстанции сухого экстракта «Гельминт-АРТ», оценке качества, разработке теста «Растворение» для предлагаемых капсул, определению хранения, срока годности, микробиологической чистоты, острой токсичности и биодоступности сухого экстракта и капсулированной лекарственной формы «Гельминт-АРТ».

Сухой экстракт «Гельминт-АРТ» взят в качестве субстанции для капсульной лекарственной формы, и этот вид препарата получил название капсула «Гельминт-АРТ». На основе вспомогательных веществ и сухого экстракта «Гельминт-АРТ» созданы различные комбинации, т.е. 6 видов состава. В качестве вспомогательных веществ использовали микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, карбонат кальция, лактозу и аэросил. В качестве связующих и смачивающих агентов при влажной грануляции использовали 40%, 70% этиловый спирт и крахмальный клейстер и исследованы в 6 составах. По результатам внешнего вида и технологических параметров полученных гранул был выбран спирт этиловый 70%.

Для улучшения гигроскопичности и сыпучести сухого экстракта «Гельминт-АРТ» использовали микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, аэросил. В качестве антифрикционных (скользящих) вспомогательных веществ выступали крахмал и аэросил. Для улучшения сыпучести была использована лактоза, а для снижения адгезивных свойств и нормализации сыпучести использован карбонат кальция. Исследуемые составы капсулы «Гельминт-АРТ» представлен в таблице 3.

Изучены технологические свойства капсульных масс, полученных методом влажной грануляции: фракционный состав, сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность и остаточная влажность. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 3

Исследуемые составы для получения капсулы «Гельминт-АРТ»

Ингредиенты	Составы, мг					
	С-1	С-2	С-3	С-4	С-5	С-6
Сухой экстракт «Гельминт-АРТ»	250	250	250	250	250	250
МКЦ (микрокристаллическая целлюлоза 101)	175	75	125			75
Крахмал	50	50	50	50	50	50
Лактоза	20	120			75	
Карбонат кальция			70	195	120	120
Аэросил	5	5	5	5	5	5
Средний вес, мг	500	500	500	500	500	500

Таблица 4

Результаты исследования технологических показателей капсульных масс (n=5)

Технологические показатели	Составы					
	С-1	С-2	С-3	С-4	С-5	С-6
Фракционный состав, мкм %:						
+1000	1,1	1,3	1,5	1,6	0,7	1,2
-1000+ 500	70,0	68,7	65,4	72,4	73,6	75,0
-500+ 250	23,0	22,3	26,1	21,1	21,4	20,0
-250+ 150	4,4	5,6	5,4	4,2	3,8	3,2
- 150 + 125	1,5	2,1	1,6	0,7	0,5	0,6
-	-	-	-	-	-	-
Насыпная плотность, кг/м ³	567±0,07	606±0,04	580±0,10	720±0,09	690±0,03	680±0,02
Сыпучесть, 10 ⁻³ кг/ч	7,0±0,03	6,8±0,07	6,7±0,05	7,9±0,04	7,1±0,02	8,5±0,06
Угол естественного откоса, град.	36±1,12	34±1,22	37±1,45	40±1,93	38±1,87	42±1,04
Остаточная влажность, %	4,9±0,10	4,13±0,12	4,71±0,07	4,37±0,05	4,71±0,06	4,5±0,05

Согласно полученным результатам, добавление вспомогательных веществ изменило технологические свойства субстанции в положительную сторону. Однако, последующее образование комков в массе капсул, приготовленных согласно составу 2 на основе лактозы, отрицательно

сказалось на качестве готового продукта. Добавление больших количеств МКЦ в состав 1 вызвало такие проблемы, как переполнение массы в капсулах. Показатели сыпучести по технологическим параметрам тоже не дали хороших результатов. Поэтому пришлось отказаться от составов 1 и 2. В составе 4 плотность влажной гранулированной массы по технологическим параметрам была выше нормы, приведенной в литературе (720 кг/м^3). Поэтому этот состав не был выбран. Результаты технологических показателей составов 3 и 5 по сыпучести и углу естественного откоса были удовлетворительными.

Были изучены технологические показатели всех составов и в качестве приемлемого был выбран состав 6 с положительным технологическим показателем:

Субстанция	250 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Карбонат кальция	120 мг
Микrokристаллическая целлюлоза	75 мг
Крахмал	50 мг
Аэросил	5 мг
Общая масса содержимого капсулы	500 мг.

Технология: для приготовления капсульной лекарственной формы определенное количество сухого экстракта измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 125 мкм. Последовательно добавляли отвешенное на весах необходимое количество субстанции и вспомогательных веществ, просеивали через сито с диаметром отверстий 250 мкм и перемешивали. Процесс перемешивания проводили в течение 30-40 минут. Затем для применения метода влажной грануляции полученную смесь опрыскивали 70% этиловым спиртом с помощью пульверизатора и увлажняли. Полученную влажную массу перемешивая гранулировали. Гранулы тонко распределяли на поддонах и оставляли сушиться в сушильном шкафу при 65°C на 45-55 минут до получения оптимальной остаточной влажности. Высушенную массу снова просеивали. Капсулы с номерами №0 заполняли полученной массой с помощью устройства для наполнения капсул. Технология производства капсул «Гельминт-АРТ» представлена на рисунке 1.

На следующем этапе изучены показатели качества приготовленных капсул и определены соответствующие нормативы. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Для оценки биодоступности капсулы «Гельминт-АРТ» был разработан тест на растворение методом *in vitro* с использованием прибора Erweka DT «Вращающаяся корзинка». Изучено влияние скорости вращения корзинки и рН среды на скорость выделения активных веществ в капсуле. Для этого использовали воду очищенную (рН 5,8), растворы 0,1 моль/л соляной кислоты (рН 1,2), 0,1 моль/л гидрокарбоната натрия (рН 7,8), 0,01 моль/л натрия тетрабората (рН 9,18). Объем растворяющей среды составлял 900 мл исходя из чувствительности метода количественного анализа. Температура $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$.

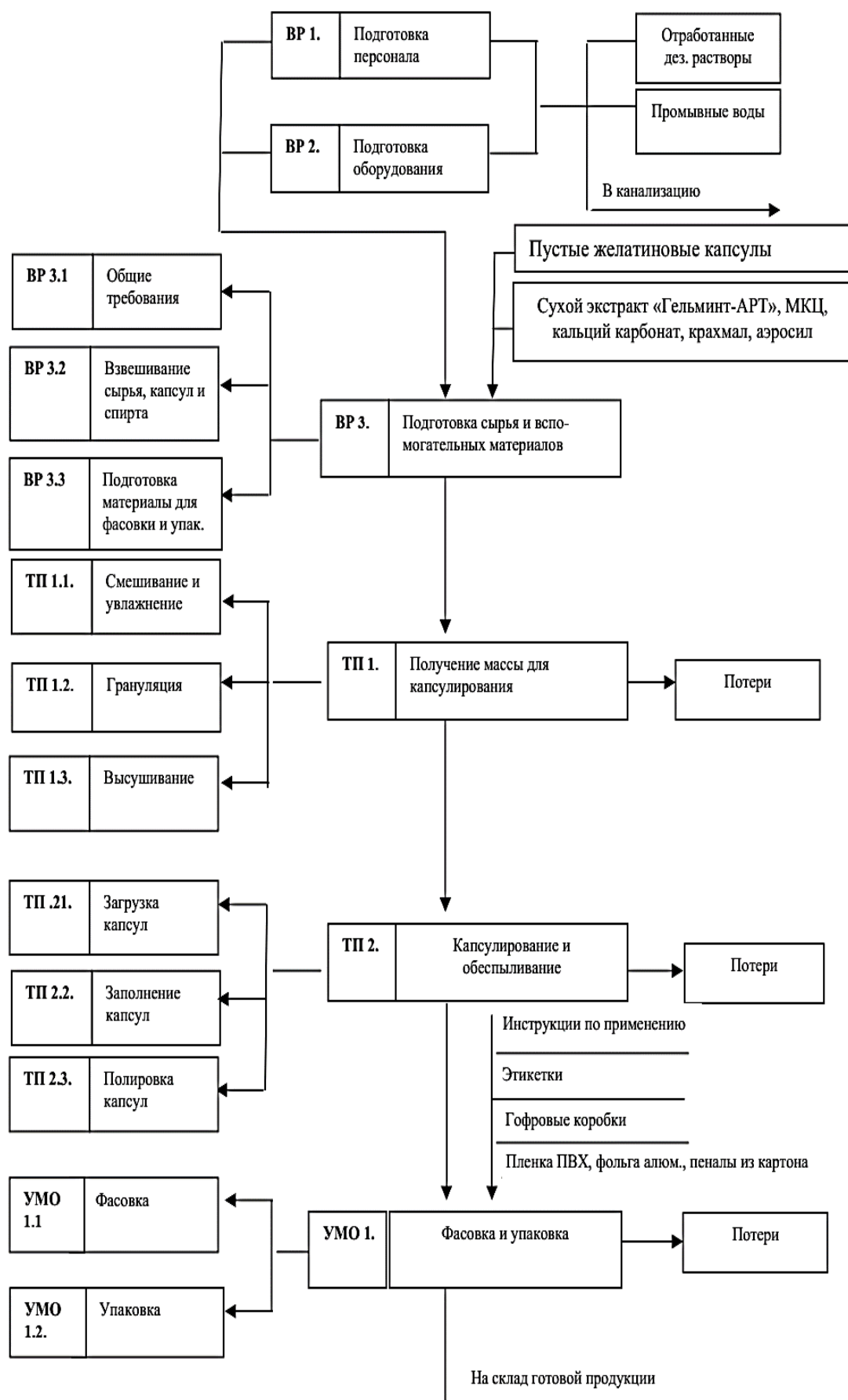


Рис.1. Технологическая схема производства капсул «Гельминт-АРТ»

Таблица 5

Результаты исследования показателей качества капсул «Гельминт-АРТ»

№	Показатели	Метод определения	Норма	Полученные результаты
1.	Внешний вид	Органолептический	Твердые желатиновые капсулы размера «0». Содержимое капсулы представляет собой порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с горьким вкусом и характерным запахом.	соотв.
2.	Подлинность	-флавоноиды -реакция на дубильные вещества	-образование желтого цвета (5% с спиртовым раствором алюминия хлорида) -образование коричневого осадка (с раствором ацетата свинца)	соотв.
3.	Средняя масса и отклонение от средней массы	ГФ РУз 2.9.5	до -490-600мг, ± 10%	503мг ±7,5%
4.	Распадаемость	ГФ РУз 2.9.1	Не более 30 минут	соотв.
5	Растворение	ГФ РУз 2.9.3	Биоактивные вещества, высвобождаемые через 45 минут, должны составлять не менее 75% от указанного количества.	соотв.
6.	Количественное определение: -суммы флавоноидов (в пересчете на лютеолин), мг/г; -дубильные вещества, %.	Метод ВЭЖХ	Не менее 0,092 мг/г	0,0908 мг/г ±0,17%
		Перманганатометрический метод титрования	Не менее 15%	15,2784 ±0,22%

Результаты экспериментов по изучению влияния рН среды растворителя на скорость высвобождения БАВ в капсуле представлены в таблице 6.

При использовании в качестве исследуемой среды воды очищенной скорость высвобождения действующих веществ, влияющих на растворяющую среду, из содержимого капсулы, (средняя сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин) через 15, 30 и 45 минут составила 48%, 67% и 78% соответственно.

По результатам исследований в качестве растворяющей среды была выбрана вода очищенная. Результаты исследования влияния скорости вращения корзинки (50, 100, 150 и 200 об/мин.) на полное высвобождение БАВ приведены в таблице 7, при скорости вращения «Вращающейся корзинки» 100

об/мин. и выше скорость выделения БАВ из содержимого капсулы в растворяющую среду через 45 минут составила 78% и 82% соответственно. С экономической точки зрения считалось желательным, чтобы скорость вращения «Вращающейся корзинки» составляла 100 об/мин.

Таблица 6

Результаты исследования влияния pH растворителя на скорость высвобождения БАВ из капсулы «Гельминт-АРТ»

Изучаемые условия				Среднее количество БАВ в капсуле «Гельминт-АРТ», %	
				Флавоноиды (в пересчете на лютеолин)	Дубильные вещества
Изучаемые среды	очищенная вода (pH 5,8)	Время, минуты	15	48	54
			30	67	75
			45	78	87
	0,1 моль/л соляной кислоты (pH 1,2)		15	43	56
			30	63	81
			45	78	85
	0,1 моль/л гидрокарбоната натрия (pH 7,8)		15	12	15
			30	23	29
			45	29	35
	0,01 моль/л тетрабората натрия (pH 9,18)		15	2,0	9,8
			30	2,8	10,5
			45	3,1	11,5

Таблица 7

Результаты исследования влияния скорости вращения корзинки на высвобождение БАВ из рекомендуемой капсулы

Исследуемые условия				Среднее количество БАВ в капсуле «Гельминт-АРТ», %	
				Флавоноиды (в пересчете на лютеолин)	Дубильные вещества
Скорость вращения корзинки, об/мин	50	Время, минуты	15	28	56
			30	34	62
			45	37	69
	100		15	52	61
			30	65	76
			45	78	82
	150		15	55	62
			30	69	78
			45	78	84
	200		15	57	63
			30	71	80
			45	80	86

Для оценки качества готового продукта с биофармацевтической точки зрения предложена скорость вращения корзинки 100 об/мин., объем раствора 900 мл, в качестве среды взята вода очищенная.

На рисунке 2 представлена диаграмма результатов исследования влияния скорости вращения корзинки на высвобождение БАВ (среднее количество суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин) из капсулы «Гельминт-АРТ». На рисунке 3 представлена диаграмма результатов исследования влияния скорости вращения корзинки на высвобождение БАВ (дубильных веществ) из капсулы «Гельминт-АРТ».

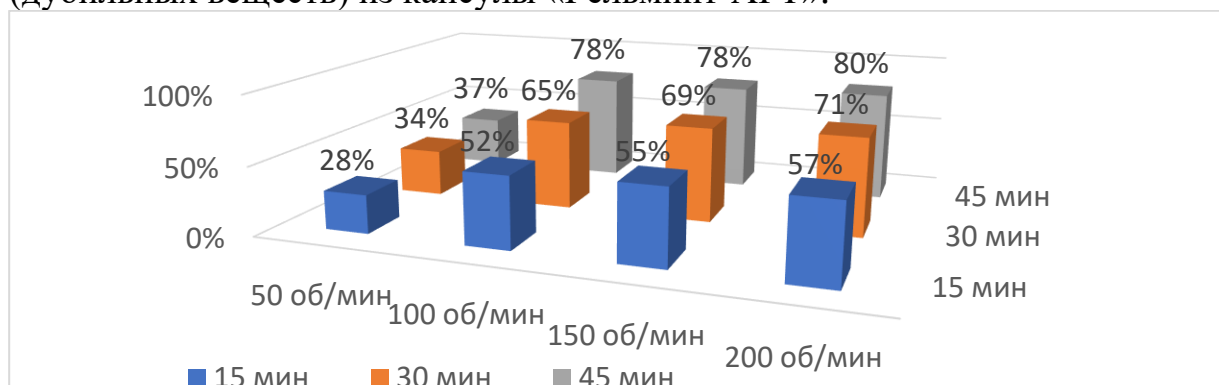


Рис.2. Результаты влияния скорости вращения корзинки на высвобождение БАВ (среднее количество суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин) из капсулы «Гельминт-АРТ».

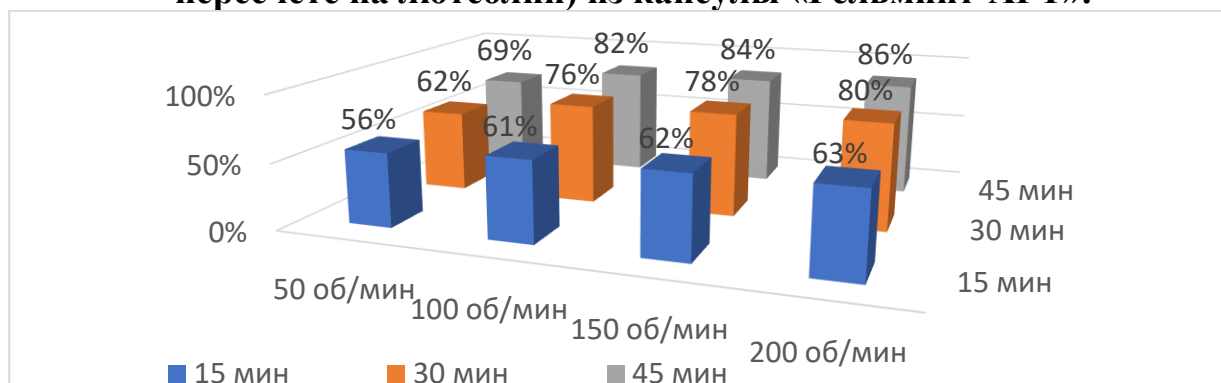


Рис.3. Результаты влияния скорости вращения корзинки на высвобождение БАВ (дубильных веществ) из капсулы «Гельминт-АРТ».

В дальнейших исследованиях определены условия хранения и срок годности рекомендованного сухого экстракта и капсульной лекарственной формы «Гельминт-АРТ» в различных упаковках в естественных условиях хранения при комнатной температуре ($20 \pm 2^\circ\text{C}$). Исследования соответствовали уровню требований показателей качества и количества, а срок годности был установлен не менее 2-х лет.

Подострая токсичность, кумулятивные свойства и аллергизирующее действие сухого экстракта и капсульной лекарственной формы «Гельминт-АРТ» изучались фармакологами ООО «NEW INNOVATION PHARM GROUP». В экспериментах установлено, что эти препараты практически нетоксичны, не обладают кумулятивными свойствами и аллергизирующим действием. Эксперименты по изучению острой токсичности и специфической фармакологической активности сухого экстракта и капсулы «Гельминт-АРТ»

проводились совместно с фармакологами Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю.Юнусова Академии наук Республики Узбекистан. В качестве препаратов сравнения были взяты цветки пижмы – *Tanacetum vulgare*, семена тыквы – *Cucurbita pepo*, фенасал и пирантел. Установлено, что сухой экстракт «Гельминт-АРТ», испытанный на острую токсичность, обладает специфической антигельминтной активностью (90,2% антигельминтная активность и 74,9% антицестодная активность). Экспериментальные результаты острой токсичности и специфической фармакологической активности капсулы «Гельминт-АРТ» показали, что она практически нетоксична и обладает противогельминтным действием (91,1% антинематодная активность и 75,7% антицестодозная активность).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучены факторы, влияющие на процесс экстракции при получении сухого экстракта, и предложены технологии получения смеси сухих экстрактов надземной части полыни горькой, семян тыквы, цветков пижмы и чеснока.

2. Проведен качественный и количественный анализ смесей сухих экстрактов – сухой экстракт «Гельминт-АРТ», установлены соответствующие нормы. Поскольку его технологические свойства не дали положительных результатов, подобран состав капсульной лекарственной формы с использованием вспомогательных веществ и метода влажной грануляции и предложена оптимальная технология.

3. Определены стандарты качества капсулы «Гельминт-АРТ». Биодоступность этого препарата изучалась *in vitro*, при этом предложена скорость вращения корзинки 100 об/мин., в качестве растворяющей среды использовали воду очищенную, объем раствора – 900 мл.

4. Смесь сухих экстрактов «Гельминт-АРТ» обладает 74,9% антицестодозной эффективностью в отношении *Hymenolepis nana*, 90,2% антинематодной активностью в отношении *Aspicularis tetraptera*, выраженным противогельминтным (антинематодозным и антицестодозным) действием и не обладает острой токсичностью. Доказано также, что капсула «Гельминт-АРТ» практически нетоксична и эффективна в отношении гельминтов (91,1% антинематодозная активность и 75,7% антицестодозная активность).

5. Условия хранения и срок годности смеси сухих экстрактов «Гельминт-АРТ» и капсульной лекарственной формы на ее основе были установлены естественным образом и определены как 2 года.

6. Разработаны фармакопейные статьи предприятия на сухой экстракт и капсульную лекарственную форму «Гельминт-АРТ» и представлены в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан для получения разрешения на применение в медицинской практике и производство.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE 04/30.12.2019.FAR.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

YULDASHEVA SHAKHLO KHABIBULLAYEVNA

**DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF AN ANTHELMINTIC
MEDICINAL PRODUCT BASED ON THE PLANT OF WORMWOOD
BITTER**

15.00.01 – drugs technology

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

Tashkent – 2023

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2020.2.PhD/Far65

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

Scientific supervisor:

Tukhtaev Khakim Rakhmanovich
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

Official opponents:

Yunusova Holida Mannonovna
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

Khalilov Ravshanjon Muratdjanovich
Doctor of Technical Sciences

Leading organization:

**Uzbek Scientific Research Chemical-Pharmaceutical
Institute named after A. Sultanov**

Defense will take place on 21 09 2023 at 13⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSC.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 46). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on 31 08 2023.
(Protocol at the register № 46 dated «31» 08 2023).



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

Y.S.Karieva
Scientific secretary of scientific council
on conferment of scientific degrees,
D.Pharm.Sc., Professor

F.F.Urmanova
Chairman of scientific seminar under
scientific council on conferment of
scientific degrees, D.Pharm.Sc.,
Professor

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

The aim of the study is to obtain a mixture of dry extracts based on the aboveground part of wormwood bitter, pumpkin seeds, tansy flowers and garlic, to develop the composition and technology of a encapsulated dosage form with an anthelmintic effect.

The object of the study was the mixture of dry extracts obtained on the basis of the aboveground part of wormwood bitter, pumpkin seeds, tansy flowers and garlic, as well as a solid drug type capsule.

The scientific novelty of the study is as follows:

a technology has been developed for obtaining dry extracts based on the aboveground part of wormwood bitter, pumpkin seeds, tansy flowers and garlic;

by mixing four dry extracts in optimal proportions, the combined dry extract «Helminth-ART» was obtained and its quality standards were defined;

the composition and optimal technology of the encapsulated dosage form based on the dry extract of «Helminth-ART» were developed;

technological and quality indicators of the «Helminth-ART» capsule were determined;

the bioavailability of the «Helminth-ART» capsule from a biopharmaceutical point of view has been proven.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained of the development of the technology of an anthelmintic drug based on the plant of wormwood bitter:

enterprise pharmacopoeia article for the dry extract and capsules «Helminth-ART» were submitted for registration to the SUE «State center for expertise and standardization of medicines, medical devices and medical equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (letter of the SUE «State Center for expertise and standardization of medicines, medical devices and medical equipment» №29/11-00541 dated April 29, 2023; letter of the Ministry of Health №8n-3/280 dated October 15, 2018). The approval of these enterprise pharmacopoeia articles allows the production of an anthelmintic medicinal product;

experimental industrial regulations for dry extract and encapsulated dosage form «Helminth-ART» were developed and approved together with JSC «UZHIMFARM» named after. S.K. Islambekov (EIR: 00481330-006-2022, EIR: 00481330-007-2022). As a result of the approval of these documents, the development and registration in the prescribed manner of regulatory documents for an anthelmintic drug is ensured;

based on the results of preclinical studies, the specific pharmacological activity of the dry extract and capsules «Helminth-ART» has been proven (letter of the Ministry of Health №8n-3/280 dated October 15, 2018). The results made it possible to produce drugs with reliable anthelmintic activity and harmlessness.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of used literature and appendices. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I част; I part)

1. Юлдашева Ш.Х., Тўхтаев Х.Р. Дастарбош гулларида курук экстракт олишнинг мўтадил усулларини ўрганиш ва унинг сифат таҳлили //Фармацевтика журнали. -2021. -№3. -Б. 75-84. (15.00.00.; №2).

2. Юлдашева Ш.Х., Тўхтаев Х.Р. *Artemisia absinthium* ўсимлик хомашёсидан курук экстракт олиш технологияси ва сифат таҳлили //Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. -2022. -№1. -Б. 45-51. (15.00.00.; №4).

3. Юлдашева Ш.Х., Тўхтаев Х.Р., Сотимов Ғ.Б. Гельминтга қарши дори воситаси таркибига кирувчи ковок уруғи курук экстракти мўтадил технологиясини ўрганиш //Фармацевтика журнали. -2022. -№1. -Б. 113-118. (15.00.00.; №2).

4. Юлдашева Ш.Х., Тўхтаев Х.Р., Мадрахимов Ш.Н. Гельминтга қарши курук экстрактлар аралашмасининг технологик хоссаларини ўрганиш ва капсула дори шаклини ишлаб чиқиш //Фармацевтика журнали. -2022. -№2. -Б. 52-59. (15.00.00.; №2).

5. Yuldasheva Sh.Kh., Tukhtayev Kh.R. Studying the sub-acute toxicity and the cumulative properties of the dry extract “HELMINT-ART” //Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences. -2022. -Vol. 03. -Issue 04. -P. 260-267. (ISSN: 2660-4159).

6. Yuldasheva Sh.Kh., Tukhtayev Kh.R. Study of acute toxicity, allergic and irritant features of dry extract “HELMINTH-ART” //Academicia: An International Multidisciplinary Research Journal. July 2022.-Vol. 12. -Issue 07. -P. 260-267. (ISSN: 2249-7137, SJIF 2022=8.252).

II бўлим (II част; II part)

7. Yuldasheva Sh.Kh., Tuxtayev Kh.R. Dry extract technology of pumpkin seeds consisting in the antihelmintic composition //»Actual problems of the chemistry of natural compounds» Scientific conference of young scientists. - 2022.- P.-54.

8. Yuldasheva Sh.Kh. Dry extract technology and quality analysis of garlic (*Allium Sativum* L.) consisting in the antihelmintic composition //»Actual problems of the chemistry of natural compounds» Scientific conference of young scientists. - 2022. -P.-56.

9. Юлдашева Ш.Х. Дастарбош ўсимлик хом-ашёсидан курук экстракт олиш технологияси ва сифат таҳлили //“Абу Али Ибн Сино (Авиценна) ва COVID-2019” мавзусидаги XI халқаро Ибн Сино ўқишлари-илмий-амалий анжумани. -Бухоро, -2021. -Б. -119.

10. Юлдашева Ш.Х., Тўхтаев Х.Р. Гельминт-АРТ” курук экстрактининг

сақлаш муддатини белгилаш //Тошкент фармацевтика институтининг 85 йиллигига бағишланган “Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати:муаммолар ва истикболлар” мавзусидаги III Халқаро илмий-амалий анжумани материаллари, “IBN SINO” нашриёти. -Тошкент, -2022. -Б. -165-166.

11. Юлдашева Ш.Х. Гельминт-АРТ” куруқ экстрактининг микробиологик тозалиги ва биосамарадорлигини ўрганиш //Тошкент фармацевтика институтининг 85 йиллигига бағишланган “Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати:муаммолар ва истикболлар” мавзусидаги III Халқаро илмий-амалий анжумани материаллари “IBN SINO” нашриёти. -Тошкент, -2022. -Б. -314-315.

12. Юлдашева Ш.Х., Тухтаев Х.Р. Количественное определение микро и макроэлементов в составе антигельминтного сухого экстракта // Universum: технические науки: научный журнал. М., Изд. «МЦНО», 2020. – № 11(80). Часть 4. -С. 89-91.

13. Юлдашева Ш.Х., Тўхтаев Х.Р. Качественное определение биологически активных веществ методом масс-спектрометрии в составе жидкого экстракта тыквы // Материалы Международной научно-практической конференции “Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования”. Materials International Scientific and Practical Conference “Modern pharmacy: new approaches in education and current research”- НурСултан, НАО “Медицинский университет Астана”, -2021. -С. 168-170.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100 дона. Буюртма № 49/23.

Гувоҳнома № 851684.

«Tirograff» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.