

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

УБАЙДУЛЛАЕВА ХИЛОЛА АХРАРОВНА

**ГЕРБАПОЛ СУБСТАНЦИЯСИ ВА ТАБЛЕТКА ДОРИ ШАКЛИНИНГ
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.01 – Дори технологияси

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Убайдуллаева Хилола Ахраровна

Гербапол субстанцияси ва таблетка дори шаклининг технологиясини
ишлаб чиқиш 3

Убайдуллаева Хилола Ахраровна

Разработка технологии субстанции гербапол и его таблеточной
формы..... 21

UbaydullaevaKhilolaAkhrarovna

Development of technologies of the herbapol substance and its tablets
form..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

УБАЙДУЛЛАЕВА ХИЛОЛА АХРАРОВНА

**ГЕРБАПОЛ СУБСТАНЦИЯСИ ВА ТАБЛЕТКА ДОРИ ШАКЛИНИНГ
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.01 – Дори технологияси

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.PHD/Far29 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:

Асатов Саъдулла Исматович
фармацевтика фанлари доктори

Расмий ошпонентлар:

Назарова Зарифа Алимджановна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Сотимов Гайрат Бахтиярович
техника фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё технология институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ 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 (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги _____ 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)диссертациясианнотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.Дунёда бугунги кунда доривор ўсимликларидан чиқарилаётган дори препаратларнинг 1/3 қисмида асос сифатида қўлланилмоқда. Табиий хомашёлардан олинган дори воситалари кенг тарқалиши сабаблари уларнинг иқтисодий жиҳатдан самарадорлиги, синтетик воситаларга нисбатан безарарлиги, ноўя таъсирларни кам ҳолларда намоён қилиши, инсон организмига юмшоқ таъсир кўрсатишидир. Шунинг учун, маҳаллий доривор ўсимликлардан касалликларни олдини олиш ва даволаш учун юқори терапевтик фаолликка эга, турғун ва сифатли сийдик ҳайдовчи таъсирга эга дори воситаларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Бугунги кунда доривор ўсимлик хомашёларидан фитопрепаратлар, айниқса куруқ экстрактларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш, стандартлаш, сифат меъёрларини белгилаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ўсимлик хомашёсидан биологик фаол моддаларни ажралиб чиқишига омилларни таъсирини аниқлаш, замонавий усуллардан фойдаланган ҳолда экстрактлар олиш технологиясини яратиш, улар асосида таблетка дори шаклини ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш, самарадорлигини биофармацевтик нуқтаи назардан асослаш, сақланиш муддатини белгилашга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда табиий хомашёлар асосида дори воситаларни ишлаб чиқарилиши натижасида аҳолини самарадор, безарар препаратлар билан таъминлаш масаласига алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг 2017–2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассасаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада дори воситалар асортиментини ўсимлик хомашёлар асосида республика фармацевтика корхоналарида ишлаб чиқариладиган юқори самарадорлигига эга, хавфсиз, турғун ва сифатли препаратлар билан кенгайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ–5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4670-сон «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 23 январдаги ПҚ–3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида»ги қарорларива мазкур соҳага

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Диссертация изланишларда қўлланилган қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликларини фармакогностик ўрганиш, улар асосида дори шакллари ишлаб чиқиш, фармакологик фаоллигини аниқлаш бўйича Ф.Ф.Ўрмонова, Х.М.Комилов, В.Н.Абдуллабекова, Д.Пўлатова, Ф.Х.Тўхтаевлар томонидан олиб борилган изланишлар алоҳида ўрин тутмоқда.

Дунё миқёсида қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликларини ўрганиш, аминокислотали ва элемент таркибини аниқлаш, улардан олинган дори препаратларнинг терапевтик фаоллигини белгилаш бўйича J.Parnell, T.Curtis, M.Nasir, A.Sikandar, A.R.Clapham, T.G.Tutin, K.L.Immelman, T.B.Платонова, А.А.Серкова, О.В.Евдокимова, А.С.Чистякова, С.А.Логунова, А.С.Ткачева, А.А.Мальцева каби олимлар томонидан олиб борилган тадқиқотлар аҳамиятлидир.

Мазкур диссертация иши илк бор қушторон (ер устки қисми) ва тубулғибаргли бўймодарон (гуллари) ўсимликларининг қуруқ экстракциони олиш, унинг асосида таблетка дори шаклининг таркиби ва технологиясини яратиш, сифат меъёрларини аниқлаш, фармакологик хоссалари ва безарарлигини ўрганиш, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент вакцина ва зардоблар илмий текшириш институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №А11-011-2015 “Маҳаллий доривор ўсимликлар асосида диуретик фаолликка эга дори воситаси технологиясини ишлаб чиқиш” мавзусидаги амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қушторон ер устки қисми ва тубулғибаргли бўймодарон гулларининг қуруқ экстрактини олиш ва унинг асосида диуретик таъсирга эга бўлган гербаполтаблетка дори шаклининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари аралашмасидан (2:1) қуруқ экстракт олиш учун технологик жараён босқичларини таҳлил қилиш орқали унинг оптимал параметрларини белгилаш;

қуруқ экстракт олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

яратилган технология асосида ўсимликлар аралашмасидан қуруқ экстрактни илмий тадқиқот учун етарли миқдорда ишлаб чиқариш;

куруқ экстрактнинг технологик хоссаларини ўрганиш ва тажриба натижалари асосида таблетка дори шаклининг таркибини танлаш;

танланган таркиб бўйича олинган таблеткаларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини ўрганиш;

олинган таблеткаларнинг биосамарадорлигини аниқлаш;

таблеткаларнинг сақланиш шароитларини аниқлаш ва яроқлилик муддатини белгилаш;

олинган натижаларни умумлаштириб, таблетка дори шаклини ишлаб чиқаришга ва тиббиётда қўллашга рухсат олиш учун меъёрий ҳужжатлар лойиҳаларини ишлаб чиқиш ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК га топшириш.

Тадқиқотнинг объектисифатида кушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари қуруқ экстракти ва унинг асосида ишлаб чиқилган таблетка дори шакли олинган.

Тадқиқотнинг предмети кушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари аралашмасидан олинган қуруқ экстракт ва унинг асосида таблеткани олиш технологиясини яратиш, сифат ва миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш ҳамда тегишли меъёрий ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Ишни амалга оширишда замонавий технологик, физикавий, физик-кимёвий (спектрофотометрия, титриметрия), биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор кушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликларидан аралашмасининг (2:1) ер устки қисмларини қуруқ экстрактини олиш технологияси ишлаб чиқилган, экстракциянинг мақбул шароитлари аниқланган;

гербапол таблетка дори шаклининг таркиби танланган ва технологияси яратилган;

куруқ экстракт ва таблетка дори шаклининг сифат меъёрлари белгиланган;

куруқ экстракт ва таблетка дори шакли кўринишидаги препаратнинг диуретик фаоллиги ва безарарлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

куруқ экстракт ва унинг асосида ишлаб чиқилган таблетка дори шакли учун сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддати белгиланган;

таблетка дори шакли учун тажриба-саноат регламентлари ва тегишли меъёрий ҳужжатлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси замонавий физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик ва статистик усулларидан фойдаланилганлиги, шунингдек, уларни саноат шароитида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий доривор ўсимликлар қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон (2:1) аралашмасидан диуретик таъсирга эга қуруқ экстракт олишнинг мўътадил усулини ишлаб чиқиш ва унинг асосида таблетка таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқишни илмий назарий асослари билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган таблетка учун тажриба саноат регламенти тасдиқланганлиги, шунингдек «SO`QOQ-GILOSI»ФХ маҳаллий фармацевтик корхонаси билан ҳамкорликда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилганлиги ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш мақсадида «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга тақдим этилганлиги билан изоҳланади ҳамда унинг тасдиқланиши диуретик таъсирга эга импорт ўрнини босувчи дори препаратлари ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гербапол субстанцияси ва таблетка дори шаклининг технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

гербапол таблеткалари учун вақтинча фармакопея мақоласининг лойихаси 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 2019 йил 20 ноябрь №29/01-165-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Вақтинча фармакопея мақоласининг тасдиқланиши натижасида маҳаллий хомашёлар асосида диуретик таъсирга эга дори воситасини ишлаб чиқиш имконини беради;

гербапол таблеткалари учун тажриба-саноат регламенти «Remedy»ҚҚ МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ПР 42-Уз-03873/19066007-2017). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида диуретик таъсирга эга дори воситаси учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олинishi таъминланган.

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида гербапол қуруқ экстракти ва таблеткаларининг специфик фармакологик фаоллиги текширилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли диуретик таъсирли безарар дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 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 7 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб,

хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этади.

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 очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Фармацевтика саноатида дори воситалари олиш учун қўлланиладиган доривор ўсимликлар”** деб номланган биринчи бобида тадқиқот объекти бўлмиш ўсимликларнинг хусусиятлари, кимёвий тузилиши, таркибидаги биологик фаол моддалари ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек, флавоноидларнинг биологик фаоллиги, таснифи, физик кимёвий тузилиши, қуруқ экстракт олиш усуллари, фармацевтик ишлаб чиқаришда таблетка технологияси тўғрисидаги маълумотлар ҳам кенг ёритилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқотларда қўлланилган хомашё ва таҳлил усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотларда фойдаланилган хомашёлар, уларнинг физик- кимёвий ва технологик хоссаларихақидаги маълумотлар келтирилган. Шунингдек, қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликларини қуруқ экстракти ва таблеткасининг сифатини баҳолашда ишлатиладиган таҳлил усуллари ёритилган.

Диссертациянинг **“Қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари аралашмасидан қуруқ экстракт олиш технологияси”** номли учинчи бобида ушбу ўсимликларнинг ер устки қисмларидан қуруқ экстракт олиш жараёнлари келтирилган. Шунингдек, қуруқ экстракт олиш жараёнига таъсир этувчи омиллар: ўсимликларнинг бўкувчанлиги, хомашёнинг майдалик даражаси, жараён гидромодулининг таъсири, қуритиш ҳароратини аниқлаш, ҳамда қуруқ экстрактнинг сифат ва микдорий кўрсаткичларини белгилаш бўйича амалга оширилган тадқиқотлар ва олинган натижалар келтирилган.

Қуруқ экстракт олишда тадқиқотлар учун ўсимлик хом ашёси сифатида қушторон (ер устки қисми) ва тубулғибаргли бўймодарон (гуллари) ўсимликлари олинди. Экстракция жараёнида биологик фаол моддаларнинг ажралиб чиқишига таъсир этувчи омиллардан бири – бу ўсимлик хом ашёсининг майдалик даражаси. Ушбу кўрсаткични аниқлаш учун бир қатор тажрибалар олиб борилди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

**Экстракция жараёнига кушторон ва тубулғибаргли бўймодарон
ўсимликлари ер устки қисмлари аралашмасининг майдалик даражасини
таъсирини ўрганиш натижалари**

№	Ўлчами, мм	Экстрактив моддалар миқдори, г	Флавоноидлар миқдори хомашёдагига нисбатан	
			г	%
1	6-7	6,05	0,28	56,5
2	5-6	6,65	0,38	67
3	4-5	7,53	0,36	73
4	3-4	8,07	0,40	81
5	1-3	8,75	0,426	86
6	1 дан кичик	8,95	0,43	87

Тажриба натижаларидан кўриниб турибдики, энг яхши натижалар 6 тажрибада ва унга яқин кўрсаткичлар 5 тажрибада кузатилди. 6 тажрибада ҳосил бўлган ажратмани филтрлаш катта қийинчиликлар ва узоқ вақт талаб қилди. Шу сабабли экстракциялаш учун майдаланган ўсимлик хом ашёсининг 1-3 мм ли фракциясини олиш мақсадга мувофиқ деб топилди.

Маълумки, қуритилган доривор ўсимликлар хом ашёларини экстракциялаш жараёнининг, унинг қандай усулда олиб борилишидан қатъий назар, биринчи босқичи, бу ажратувчининг хомашёга кириб бориши ва натижада унинг бўкиши ҳисобланади. Тўқималарга кириб борган ажратувчида моддаларнинг эриши ва уларнинг десорбциясини бевосита экстракция жараёнининг иккинчи босқичи деб қаралиши мумкин. Кушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари аралашмасининг бўкувчанлигини тажрибаларда ўрганилди. Натижалар 2-жадвалда келтирилган.

Олинган натижалардан шуни хулоса қилиш мумкинки, бўкиш жараёни мувозанатга келиши учун 5 – 6 соат вақт сарфланар экан.

**Кушторон ва тубулғибаргли бўймадарон ўсимликлари ер устки қисмлари
аралашмасининг бўкувчанлигини ўрганиш натижалари**

№	Бўкишдан олдинги оғирлик, г	Бўкиш вақти, соат	Бўкишдан кейинги оғирлик, г	Бўкувчанлик, %
1	2,25	0,5	2,95	131,0
2	2,31	1,0	3,40	147,0
3	2,05	1,5	3,41	166,0
4	2,20	2,0	3,94	179,0
5	2,28	2,5	4,47	196,0
6	2,30	3,0	5,01	218,0
7	2,10	3,5	5,02	239,0
8	2,15	4,0	5,74	267,0
9	2,20	5,0	7,28	331,0
10	2,30	6,0	7,82	340,0
11	2,20	10,0	7,46	339,0
12	2,15	16,0	7,31	340,0

Фазалар орасидаги модда алмашилиш жараёнининг асосий тенгламасидан жараёни харакатлантирувчи кучи – қаттиқ ва суюқ фазалардаги модда концентрациялар фарқидир, яъни модданинг ажратувчи ва ўсимлик хом ашёсидаги концентрациялари фарқи қанча катта бўлса, модда алмашилиш тезлиги шунча катта бўлади. Бу фарқни ошириш учун жараён гидромодулининг (ажратувчи: хом ашё) қийматини ошириш керак. Аммо гидромодулни қийматини кескин орттириш қатор технологик муаммолар ва ортиқча сарф-харажатларга олиб келиши мумкин. Тажрибалар 50 г майдаланган хом ашёнинг 1-3 мм ли фракциясини ажратувчининг (тозаланган сув) қайнаш температурасида гидромодулни қуйдаги қийматларида 1:4; 1:6; 1:8; 1:10; 1:12; 1:14; 1:16 ва 1:20 олиб борилди.

Тажрибаларда ажратмадаги экстрактив моддалар ва флавоноидлар миқдори тегишли усуллар ёрдамида аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

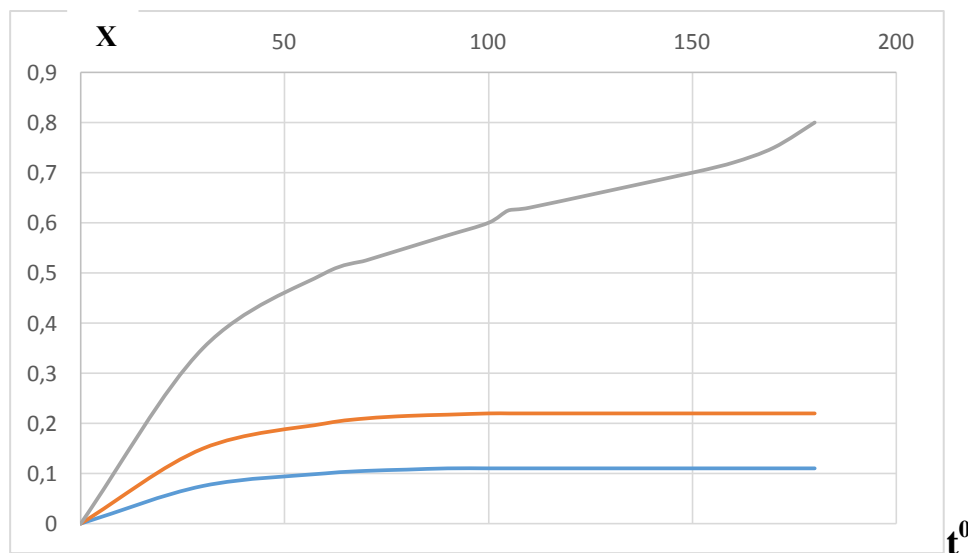
Экстракция жараёнига гидромодуль таъсирини ўрганиш натижалари

№	Гидромодуль	Чиқиш унуми, %	
		Экстрактив моддалар	Флавоноидлар
1	1:4	53,8	49,7
2	1:6	63,5	61,8
3	1:8	75,0	71,3
4	1:10	86,1	79,9
5	1:12	89,7	83,4
6	1:14	92,8	88,7
7	1:16	93,9	89,9
8	1:20	95,1	90,2
9	1:24	95,7	91,1

Тажриба натижаларига кўра экстрактив моддаларнинг чиқиш унуми 6-9 тажрибаларда, яъни гидромодуль 1:14, 1:16, 1:20 ва 1:24 га тенг бўлганда энг юқори қийматларга эга бўлди. Аммо ажратмадан қуруқ экстракт олиш учун буғлатиладиган намлик миқдори кўп бўлгани учун кўп энергия сарфланади. Шу сабабли мақсадга мувофиқ гидромодуль сифатига 1:10 ёки 1:12 ни тавсия этсак бўлади. Гидромодулни юқори қийматларида экстрактив моддалар чиқиш унумининг ҳар 1% ортиши учун иссиқлик энергияси сарфи камида 25-27% ортиши кузатилади. Юқоридагилардан келиб чиқиб, гидромодуль қийматини 1:10 га тенг олиш тавсия этилди. Лекин ўсимлик хом ашёсидаги экстрактив моддаларнинг чиқиш унумини максимал қийматига эришиш учун олиб борилган тажрибалар давомида хом ашёни икки марта 1:8 гидромодулда (1:16) экстракциялаш орқали эришиш мумкинлиги ҳам кузатилди. Бунда экстрактив моддалар чиқиш унуми 98% ни ташкил этди.

Навбатдаги изланишлар экстракциялаш вақтини аниқлашга бағишланди. Бунинг учун майдаланган ўсимлик хомашёсини қатор колбаларга солиб, унга 1:16 нисбатда ажратувчи қуйилди ва сув ҳаммомида экстракция олиб борилди. Экстракциялашнинг 20, 40, 60, 90, 120, 150 ва 180 дақиқаларида ажратмага чиққан экстрактив моддалар унуми ўлчаб борилди.

Биринчи марта экстракцияланганда 150 дақиқада фазалар орасида мувозанатга эришилди. Шундан кейин экстракт қуйиб олинди ва иккинчи марта ҳам ашё экстракцияланди, бунда ҳам 20, 40, 60, 90, 120 ва 150 дақиқаларда ажратмадаги экстрактив моддалар унуми ўлчаб борилди. Тажрибалар иккинчи экстракциялашда мувозанат 115 дақиқада ва учинчи экстракциялашда мувозанатга 80 дақиқада эришилишини кўрсатди. Қуйида 1-расмда экстракциялаш вақтини аниқлаш бўйича олиб борилган тажриба натижалари келтирилган.



1-расм. Экстрактга ажралиб чиққан моддалар концентрациясининг (X) вақт (t) давомида ўзгариши.

Экстракциялашнинг умумий вақти 345-360 дақиқа бўлганда хомашёдаги экстрактив моддаларнинг 97% дан кам бўлмаганини олишга эришилди.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда қуруқ экстрактнинг қуйидаги технологияси “SO`QOQ-GILOSI”ФХ маҳаллий фармацевтик корхонасида синовдан ўтказилди. Доривор ўсимлик хомашёларини майдалаш РСБ-3,5 русумли махсус кескич барабанли тегирмонда барабанининг айланиш тезлиги дақиқасига 350-400 бўлганда олиб борилди. Хомашёни майдалилик даражаси 3 мм дан ортик бўлмаслиги лозим.

Майдаланган ўсимлик хомашёси иситиш қобиғи бўлган ва аралаштиргичи бор реакторга солинди. Экстрактор пастки қисми конусли бўлиб туб қисми панжарали. Хомашёни экстракторга солишдан олдин панжара устига ажратмани сузиб олиш учун бельтинг материал билан қопланди. Ўсимлик хомашёсидан сўнг олдиндан ўлчаб олинган 120 л ажратувчи – тозаланган сув қуйилди ва реактор герметик беркитилиб, унинг қобиғига ўткир буғ юборилди. Экстракция массанинг ҳарорати 15–20 дақиқада қайнаш ҳароратига етгач, яхши бўктирилган массани экстракциялаш бошланди. Бунинг учун экстракторнинг аралаштиргич мосламаси уланиб, аралаштириш тезлиги 40 дақиқа ушлаб турилди. Ушбу вақт ўтганидан сўнг аралаштиргич тўхтатилди ва реакторга буғ бериш ҳам тўхтатилди. Экстракция жараёни тугагандан сўнг ажратма 60 дақиқадан кейин қайноқ ҳолда филтрлаб олинди. Олинган ажратмада механик аралашмалар йўқлиги назорат қилинди. Тоза, тўқ қўнғир рангли, аралашмалар

сақламаган экстракт қуйилтириш босқичига узатилди. Олинган ажратма ротор – плёнкали қуюлтириш мосламасида қуюлтирилди. Буғлатиш жараёни учун 135°C ли буғдан фойдаланилди. Ажратма буғлатиш мосламаси юқори қисмидаги роторнинг айланиб туришида соатига 11 – 12 литрдан бериб борилди ва аппарат қуйи қисмидаги махсус идишга қуюлтирилган ажратма йиғиб олинди. Қуюлтирилган экстрактнинг пуркагичли қуритиш мосламасида соатига 9,0 л дан бериб қуритилади. 10,0 кг доривор ўсимлик хом ашёсидан 1,78 кг микдорда қолдиқ намлиги 4,7% га тенг бўлган тўқ қўнғир рангли гигроскопик, ўзига хос хидли қуруқ экстракт олинди.

Олинган қуруқ экстрактнинг сифат ва микдор кўрсаткичлари МҲ асосида аниқланди. Олинган натижалар 4-жадвалда келтирилган.

Таблеткалар технологиясини ишлаб чиқишда, субстанциянинг физик кимёвий ва технологик хоссаларини аниқлаш катта амалий аҳамиятга эга бўлиб, бу нафақат таблетка тайёрлаш усулини (тўғридан-тўғри пресслаб ёки нам донадорлаш) танлашга асос бўлади, балки таблетка таркибига қўшилиши лозим бўлган ёрдамчи моддалар тури ва микдорини белгилашда ҳам муҳим аҳамият касб этади.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, қушторон (ер устки қисми) ва тубулғибаргли бўймодарон (гуллари) доривор ўсимликларининг аралашмасидан олинган қуруқ экстрактнинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари адабиётларда келтирилган усул ва услублар бўйича аниқланди (5-жадвал).

4-жадвал

Олинган қуруқ экстрактнинг сифат ва микдор кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

т/р	Аниқланган кўрсаткичлар	МҲ бўйича меъёри	Олинган натижалар	Аниқлаш усуллари
1.	Ташқи кўриниши	Аморф, қўнғир рангли ўзига хос хидли, гигроскопик қуқун.	МҲ талабларига жавоб беради.	Органолептик
2.	Чинлиги: флавоноидлар	0,05г қуруқ экстрактни 0,5 мл тозаланган сувда эритиб, эритмага темир (III) окси хлориди қўшилади	Қониқарли	Флавоноидларга хос сифат реакция
3.	Намлиги, %	5% дан ошмаслиги керак	4.8	XI ДФ2-нашр
4.	Оғир металллар	0,01%дан ошмаслиги керак	0,01% дан кам	XI ДФ2-нашр
5.	Микробиологик тозаллиги	1г препаратда умумий бактериялар сони 10^4 дан, умумий замбуруғлар сони 10^2 дан, бошқа грамм манфий бактериялар сони 10^2 дан кўп бўлмаслиги керак. Escherichia Coli, Pseudomonasa eruginosa, Staphylococcus aureus оилаларига мансуб бактериялар бўлмаслиги керак.	МҲ талабларига жавоб беради.	XI ДФ2-нашр, категория 3.2
6.	Флавоноидлар микдори %	0,5% дан кам бўлмаслиги керак	1,35%	Спектрофотометрикусул

5-жадвал

**Қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари аралашмасидан
олинган куруқ экстрактнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини
ўрганиш натижалари**

т/р	Кўрсаткичлар	Ўлчов бирликлари	Олинган натижалар
1.	Сараланиш таркиби +1000 +500-1000 -500+250 -250+150 -150	мкм, %	27,5 38,0 22,4 9,0 3,1
2.	Сочилувчанлик	10^{-3} кг/сек.	0,13
3.	Сочилма зичлик	кг/м ³	387
4.	Табиий оғиш бурчаги	град.	59
5.	Прессланувчанлик	Н	43
6.	Зичланиш коэффициенти	К	3,9
7.	Қолдиқ намлик	%	4,8

Жадвалда келтирилган тажриба натижаларидаги сараланиш таркибида асосан нисбатан ўлчамлари катта заррачалар улушининг кўплиги (65% дан ортиқ) аморф кукунининг юқори гигроскопиклиги натижасида намоён бўладиган агрегацияланиш хусусияти билан боғлиқ бўлиб, у таблетка олиш жараёнига салбий таъсир этади. Кукуннинг нисбатан катта оғиш бурчаги ва ўта паст сочилувчанлигини ҳам шундай тушунтириш мумкин. Олинган натижаларга назар солсак, куруқ экстрактнинг тахтакачлашувчанлиги ва сочилма зичлик кўрсаткичлари ҳам ўта қониқарсиз эканлигини кўриш мумкин. Яъни бундай массадан тўғридан тўғри пресслаб таблетка олиш умуман имкониятсиз. Демак субстанция технологик кўрсаткичларини яхшилаш учун массани нам донадорлаш усулида тайёрлаш керак.

Олинган куруқ экстрактнинг турғунлиги табиий сақланиш шароитида аниқланди ва яроқлилиқ муддати 2,5 йил деб белгиланди.

Диссертациянинг **“Қушторонва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари куруқ экстракти асосида таблетка таркиби ва технологиясини яратиш”** деб номланган тўртинчи бобида илмий асосланган, ичга қабул қилиш учун қулай, дозаларга аниқ бўлинган, ташқи мухит таъсирига чидамли, қаттиқ дори шакли таблетка таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқишнинг тадқиқот натижалари келтирилган. Таблетканинг номи шартли равишда гербапол деб номланди.

Куруқ экстрактнинг технологик хоссаларига ижобий бўлмагани сабабли, унга турли хилдаги тўлдирувчи, ғовакловчи ва антифрикцион моддалар гурухига мансуб моддаларни кўшиб, нам донадорлаш усулида 20 га яқин таркиблар тайёрланди ва улардан технологик хоссалари энг мақбул кўрсаткичларга эга бўлган 6 та таркиб танлаб олинди. Ушбу таркиблар б-жадвалда келтирилган.

б-жадвал

Гербапол 0,25 г таблеткаларини тайёрлаш учун ўрганилган таркиблар

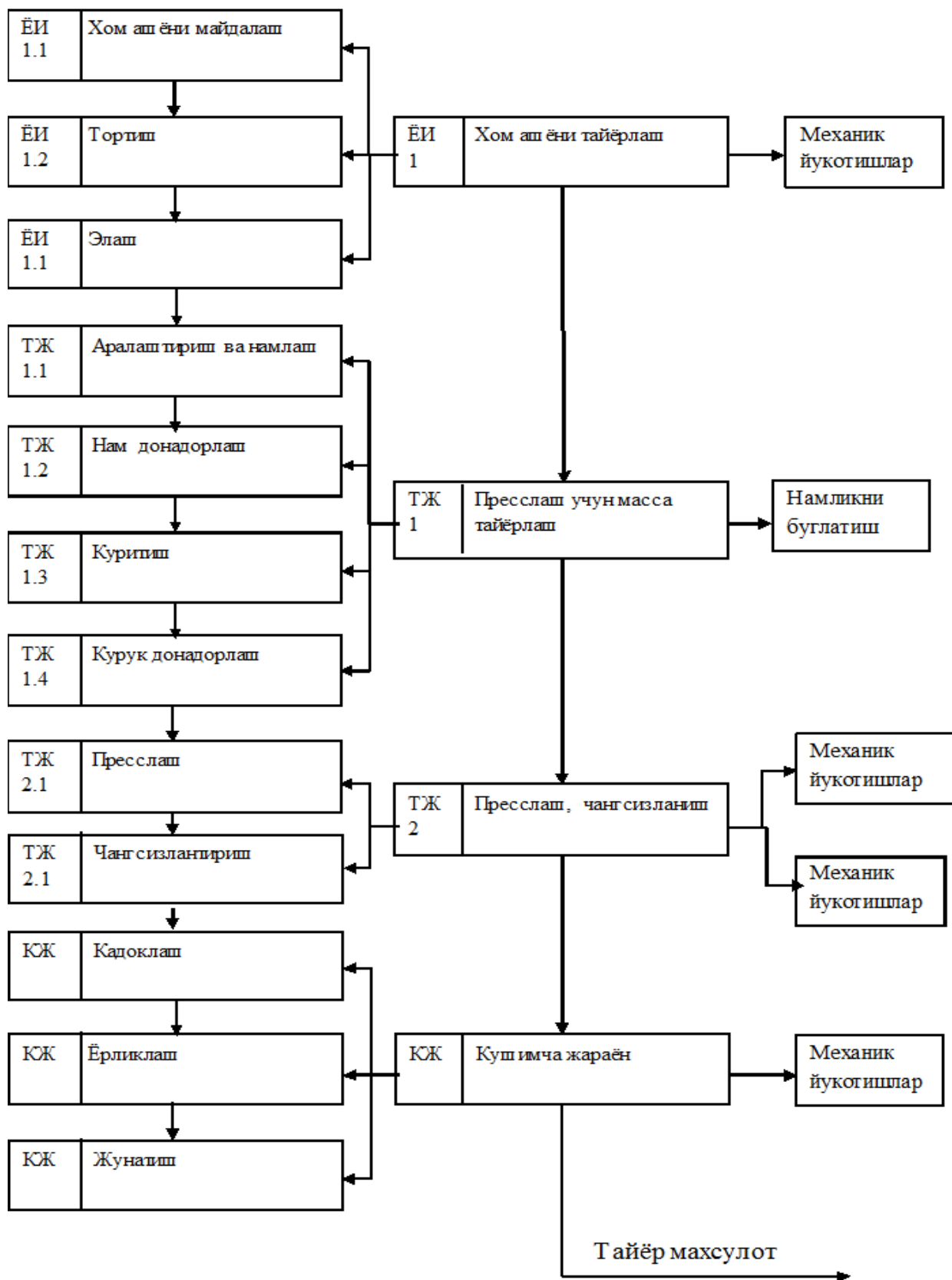
т/р	Дори ва ёрдамчи моддалар	Таркиблар, г,					
		№1	№2	№3	№4	№5	№6
1.	Қуруқ экстракт	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
2.	Картошка крахмали		0,145		0,095	0,145	
3.	Маккажўхори крахмали	0,005		0,145			0,145
4.	Гуруч крахмали	0,145					
5.	МКЦ		0,100		0,090		
6.	Кальций карбонат			0,100		0,100	
7.	Кальций стеарат	0,005			0,005		0,010
8.	Стеарат кислота		0,005	0,005		0,005	
9.	Лактоза	0,095			0,060		0,095
	Ўртача масса	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500

Нам донадорлаш усулида олинган прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари ўрганилди. Ушбу кўрсаткичлар прессланадиган массанинг қолипда яхши прессланиши, ёпишиб қолмаслигини таъминлайди. Олинган натижалар 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвал

Нам донадорлаш усулида олинган прессланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

т/р	Ўрганилган кўрсаткичлар ва ўлчов бирликлари	Олинган натижалар					
		№1	№2	№3	№4	№5	№6
1.	Сараланиш таркиби, мкм, %						
	+1000	3,4	1,1	1,0	2,8	2,8	2,2
	+500-1000	8,3	7,8	10,2	6,3	9,7	11,3
	-500+310	16,7	19,1	15,9	14,8	15,6	18,8
	-310+250	64,4	66,5	62,1	7,2	63,5	61,1
	-250	7,2	5,5	10,8	3,3	8,4	6,6
2.	Сочилувчанлик, 10^{-3} кг/с	5,3	4,3	4,9	5,4	5,4	4,6
3.	Сочилма зичлик, кг/м^3	615,0	591,0	583,0	619,0	626,0	605,0
4.	Прессланувчанлик, Н	100,5	110,0	95,0	105,0	120,0	100,0
5.	Зичлашиш коэффиценти.	2,2	2,4	2,3	2,0	2,2	2,4
6.	Қолдиқ намлик, %	3,9	4,1	4,1	3,7	3,9	4,2



2-расм. Гербапол таблеткасининг технологик чизмаси

Олинган натижаларга асосан энг ижобий технологик кўрсаткичлар №4 рақамли таркибда кузатилди ва у оптимал таркиб деб танлаб олинди.

Гербапол таблеткалари учун қуйидаги таркиби таклиф қилинди:

Қурук экстракт	0,250 г
Картошка крахмали	0,095 г
МКЦ	0,090 г
Лактоза	0,060 г
Кальций стеарат	0,005 г
Таблеткаларнинг ўртача Оғирлиги	0,500 г

Гербапол таблеткасининг технологияси қуйидагича бўлди: қурук экстракт ва ёрдамчи моддалар алохида-алохида тешигининг диаметри 150 мкм ли элакдан ўтказилиб, яхшилаб аралаштирилгандан сунг 95% ли этил спирти билан мўътадил нам масса хосил бўлгунча намланди. Нам масса тешигининг диаметри 2 мм элакдан ўтказилиб, 35-40 °С қолдик намлиги 4,5-5% гача қуритилди. Қуритилган масса тешиклари диаметри 1 мм ли грануляторда қурук донадорланди. Хосил булган масса олдин эланган крахмалнинг бир қисми ва кальций стеарат аралашмаси билан упаланди. Қўл гидропрессиди диаметри 11 мм дан, ўртача оғирлиги 0,5 г таблеткалар олинди.

Гебапол таблеткасининг технологик чизмаси 2-расмда келтирилган.

Лаборатория шароитида олинган таблеткаларнинг сифат ва сон кўрсаткичлари Давлат фармакопеяси XI биноан олиб борилди. Микдорий тахлил спектрофотометрик усулда амалга оширилди. Олинган натижалар 8-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

Гербапол таблеткаларининг сифат кўрсаткичларни ўрганиш натижалари

т/р	Кўрсаткичлар, ўлчов бирликлари	Олинган натижалар
1.	Ташқи кўриниши	Тўқ жигарранг, қирралари текис,
2.	Ўртача оғирлиги, г	0,497
3.	Ўртача оғирликдан четланиш, %	3,1
4.	Ўлчамлари, мм: баландлиги диаметри	3,5 11,0
5.	Баландлигининг диаметрға нисбати, %	32,0
6.	Ишқаланишға бўлган қаттиқлиги, %	98,5
7.	Синишға бўлган қаттиқлиги, Н	60,0
8.	Парчаланиши, сек.	1500

Гербапол таблеткасининг сақланиш шароитини ва яроқлилик муддатини аниқлаш. Гербапол таблеткаларининг турғунлиги табиий усулда ўрганилди. Бунда таблеткалар 20-25 °С хароратда хоналарда сақланди. Таблеткалар қуйида келтирилган 3 хил жиҳозларда сақланди: рангсиз шиша идишларда (ТУ–64–228–84), зарғалдок рангли бурама қопқоқли (ТУ – 64–2–250–75), шиша

идишларда (ОСТ–64–2–71–8) ва поливинилхлорид плёнкали (ЭП–73) уяли идишларда. Тадқиқотларнинг бошланғич қисмида янги тайёрланган таблеткаларнинг бошланғич сифат ва миқдор кўрсаткичлари ўрганилди. Бу намуна таблеткаларташқи кўриниши, ўртача массаси ва ундан четланиши, парчаланиши, эриши, ишқаланишга ва синишга бўлган қаттиқлиги, таъсир этувчи модда миқдори каби кўрсаткичлар бўйича баҳоланди. Таблеткаларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичлари хар 6 ойда (табиий шароитда) ўрганиб борилди. Гербапол таблеткаларининг сақланиш муддати 2,5 йил деб белгиланди.

Олиб борилган илмий тадқиқот ишлари асосида тажриба саноат регламенти тузилди. Саноат миқёсида ишлаб чиқариш учун ҚК МЧЖ “REMEDY” фармацевтик корхонасида гербапол таблеткаси тажриба синовларидан ўтказилди.

Диссертациянинг “Гербапол таблеткасининг биосамарадорлигини ўрганиш” деб номланган бешинчи бобида гербапол таблеткасининг биосамарадорлигини *in vitro*, *in vivo* тажрибаларида аниқлаш натижаларига бағишланган.

Биофармацевтик тадқиқотлардан бири бўлган *in vitro* усулида таблетка таркибидаги таъсир этувчи моддаларнинг ажралиб чиқиш даражасини аниқлаш учун “Айланувчи кажава” яъни Egweka DT асбобидан фойдаланган ҳолда эриш тести ишлаб чиқилди. Эритувчи мухитсифатида – тозаланган сув (500 мл), кажаванинг айланиш тезлиги 50, 100, 150 ва 200 дақиқага тенг бўлган ҳолда тажрибалар олиб борилди.

Таблеткадаги биофаол моддаларнинг эритувчига ажралиб чиқиш тезлишгини ўрганиш натижалари ва уларга ярим логарифмик ишлов бериш таҳлили 9-жадвалда келтирилди.

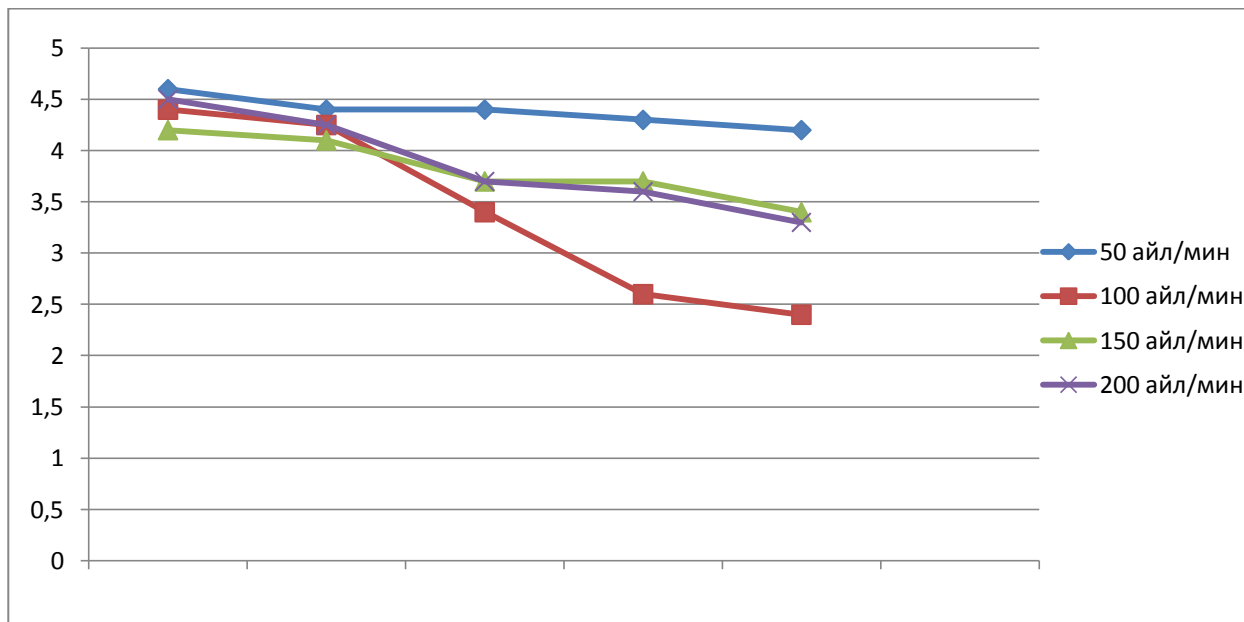
9-жадвал

Таблеткадан флавоноидлар унуми ажралиб чиқиш кинетикаси

Тезлик айл/дақ	Ажралиб чиққан БФ миқдори %	Вақт, дақ.							
		5	10	15	20	25	30	35	45
50	C^t	8,5	18,5	21,0	21,0	21,3	28,1	34,3	39,1
	$C_0 - C^t$	91,5	81,5	79	79	78,7	71,9	65,7	60,9
	$\ln \square (C_0 - C^t)$	4,52	4,40	4,37	4,37	4,36	4,28	4,19	4,11
100	C^t	18,1	34,3	52,0	63,3	70,5	86,0	88,2	90,7
	$C_0 - C^t$	81,9	65,7	48,0	36,7	29,5	14,0	11,8	9,3
	$\ln \square (C_0 - C^t)$	4,40	4,19	3,87	3,60	3,38	2,64	2,47	2,23
150	C^t	37,9	41,1	55,3	55,5	69,4	75,7	80,2	81,2
	$C_0 - C^t$	62,1	58,9	44,7	44,5	30,6	24,3	19,8	18,8
	$\ln \square (C_0 - C^t)$	4,13	4,08	3,80	3,80	3,42	3,19	2,99	2,93
200	C^t	8,5	26,9	37,3	48,1	57,5	63,1	71,1	79,7
	$C_0 - C^t$	91,5	73,1	62,7	51,9	42,5	36,9	28,9	20,3
	$\ln \square (C_0 - C^t)$	4,52	4,29	4,14	3,95	3,75	3,61	3,36	3,01

Тажриба натижаларидан кўриниб турибтики, биофаол моддаларнинг эритувчига ажралиб чиқиш кинетикаси кажаванинг айланишлар тезлигига боғлиқ бўлиб, бу қиймат 50 айл/дақ бўлганда Давлат Фармакопеяси талабига жавоб бермади. Яъни 45 дақ. ажралиб чиққан биофаол моддалар миқдори 39,1% ни ташкил этди. Қолган тезликларда бу қиймат 79,7-90,7 % оралиғида бўлиб, у таблеткаларнинг биосамарадорлигига қўйиладиган талабга жавоб беради.

In vitro ва in vivo орасида корреляция мавжудлигини исботлаш учун in vitro шароитида биофаол моддаларнинг эриш кинетикаси графигини ярим логарифмик координатларда тасвирланди (3-расм).



3-расм. Таблетканинг эриш жараёни кинетикаси

3-расмдан кўриниб турибтики, кажаванинг айланиш тезлиги 200 айл/дақ тенг бўлганда боғлиқлик тўғри чизиқлик кўринишида (яъни биринчи тартибли реакция) бўлди.

Шундай қилиб, биринчи марта ишлаб чиқилган таблетка таркиби ва технологияси талаб даражадаги биосамарадорликни таъминлади. Таблетка биосамарадорлигини ўрганиш учун тахлил усули ишлаб чиқилди ва у МТХ учун таклиф этилди.

Гербапол таблеткаларининг биосамарадорлиги in vivo тажрибаларида фармакодинамик усулда уларнинг ўткир захарлилиги ва специфик фаоллиги, яъни диуретик, яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш орқали олиб борилди. Қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари аралашмасидан (2:1) куруқ экстракти ва гербапол таблеткаларнинг клиник олди синовлари “Дори воситаларини стандартлаш илмий маркази” МЧЖ томонидан олиб борилиб, бунда уларнинг кам захарлилиги, яққол намоён этилган фармакологик таъсири ҳамда бир марталик терапевтик дозаси 0,1 г га тенг деб белгиланди.

Хулосалар

1. Қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари аралашмасидан (2:1) қуруқ экстракт олиш учун технологик жараён босқичларини таҳлил қилиш орқали унинг оптимал параметрларини белгилаш.
2. Қуруқ экстракт олиш технологиясини ишлаб чиқилди.
3. Яратилган технология асосида ўсимликлар аралашмасидан қуруқ экстрактни илмий тадқиқот учун етарли миқдорда ишлаб чиқарилди.
4. Қуруқ экстрактнинг технологик хоссаларини ўрганиш ва тажриба натижалари асосида таблетка дори шаклининг таркибини танлаш.
5. танланган таркиб бўйича олинган таблеткаларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини ўрганилди.
6. Олинган таблеткаларнинг биосамарадорлигини аниқланди.
7. Таблеткаларнинг сақланиш шароитларини аниқлаш ва яроқлилик муддатини белгиланди.
8. Олинган натижаларни умумлаштириб, таблетка дори шаклини ишлаб чиқаришга ва тиббиётда қўллашга рухсат олиш учун меъёрий хужжатлар лойиҳаларини ишлаб чиқиш ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК га топширилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

УБАЙДУЛЛАЕВА ХИЛОЛА АХРАРОВНА

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУБСТАНЦИИ ГЕРБАПОЛ
И ЕГО ТАБЛЕТОЧНОЙ ФОРМЫ**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.PhD/Far29.

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: Асатов Саздулла Исмаатович
доктор фармацевтических наук

Официальные оппоненты: Назарова Зарифа Алимджановна
доктор фармацевтических наук, профессор

Сотимов Гайрат Бахтиярович
доктор технических наук

Ведущая организация: Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в ____ 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 ____). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.

(Реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2021 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

Урманова
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. В настоящее время в мире у 1/3 части производимых лекарственных препаратов в качестве активного начала применяются лекарственные растения. Причинами широкого распространения лекарственных средств на основе природного сырья являются экономическая эффективность, безопасность по сравнению с синтетическими средствами, минимум побочных действий, мягкое воздействие на организм человека. В связи с этим, важное значение имеет производство обладающих высокой терапевтической активностью, стабильных и качественных лекарственных средств мочегонного действия для лечения и профилактики соответствующих заболеваний.

На сегодняшний день ведутся научные исследования по разработке технологий получения фитопрепаратов, в частности сухих экстрактов, из лекарственного растительного сырья, их стандартизации, установлению норм качества. В связи с этим особое внимание уделяется установлению влияния факторов на высвобождение биологически активных веществ из лекарственного сырья, созданию технологии получения экстрактов с использованием современных методов, разработке таблетированных лекарственных форм на их основе, установлению норм качества, обоснованию эффективности с биофармацевтической точки зрения, определению сроков годности.

В нашей республике достигаются определенные научные результаты в области обеспечения населения эффективными и безопасными препаратами путем налаживания производства лекарственных средств на основе природных ресурсов. В четвертой главе Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены важные задачи для «дальнейшего развития фармацевтической промышленности, совершенствования обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений дешевыми и эффективными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения...». В связи с этим важную роль играет расширение ассортимента лекарственных средств за счет высокоэффективных, безопасных, стабильных и качественных препаратов, производимых на фармацевтических предприятиях республики на основе растительного сырья.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-4670 от 10 апреля 2020 года «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», ПП-3489 от 23 января 2018 г «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», Указом Президента Республики Узбекистан УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию

системы управления фармацевтической отраслью», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Особое внимание занимают исследования, проведенные Ф.Ф.Урмановой, Х.М.Комиловым, В.Н.Абдуллабековой, Д.Пулатовой, Ф.Х.Тухтаевым, по фармакогностическому изучению горца птичьего и тысячелистника таволголистного, разработке лекарственных форм на их основе, определению фармакологической активности.

В мировом масштабе заслуживают внимания исследования, проводимые такими учеными, как J.Parnell, T.Curtis, M.Nasir, A.Sikandar, A.R.Clapham, T.G.Tutin, K.L.Immelman, Т.В.Платоновой, А.А.Серковой, О.В.Евдокимовой, А.С.Чистяковой, С.А.Логуновой, А.С.Ткачевой, А.А.Мальцевой в области изучения птичьего горца и тысячелистника таволголистного, определение их аминокислотного и элементного состава, установление терапевтической активности лекарственных препаратов на их основе.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по получению сухого экстракта из горца птичьего (надземной части) и тысячелистника таволголистного (цветков), разработке состава и технологии таблетированной лекарственной формы на его основе, определению норм качества, изучению фармакологических свойств и безвредности, рекомендациям по применению в медицинской практике.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного проекта Ташкентского научно-исследовательского института вакцин и сывороток по теме А11-011-2015 «Разработка технологии лекарственного средства, обладающего диуретической активностью на основе отечественных лекарственных растений».

Целью исследования является получение сухого экстракта надземной части горца птичьего и цветков тысячелистника таволголистного и разработка на его основе состава и технологии таблетированной лекарственной формы гербапол, обладающей диуретическим действием.

Задачи исследования:

установление оптимальных параметров получения сухого экстракта из смеси горца птичьего и тысячелистника таволголистного (2:1) путем анализа стадий технологического процесса;

разработка технологии получения сухого экстракта;

получение по разработанной технологии достаточного количества сухого экстракта из смеси растений для проведения научных исследований;
изучение технологических показателей сухого экстракта и по результатам исследования подбор состава таблетированной лекарственной формы;
изучение качественных и количественных показателей таблеток, полученных по предлагаемому составу;
определение биологической эффективности полученных таблеток;
определение условий хранения и установление сроков годности таблеток;
обобщая полученные данные, разработать проект нормативных документов на таблетки и предоставить их в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз с целью получения разрешения на производство и применение в медицинской практике.

Объектом исследования был выбран сухой экстракт горца птичьего и тысячелистника таволголистного и его таблетированная лекарственная форма.

Предметом исследования явилось создание технологии получения сухого экстракта смеси горца птичьего и тысячелистника таволголистного и таблеток на его основе, разработка методов качественного и количественного анализа и подготовка соответствующих нормативных документов.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработана технология получения сухого экстракта смеси надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного(2:1), определены оптимальные условия процесса экстракции;

подобран состав и создана технология таблетированной лекарственной формы гербапол;

установлены нормы качества сухого экстракта и таблетированной лекарственной формы;

установлена диуретическая активность и безвредность сухого экстракта и препарата в таблетированной лекарственной форме.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены условия хранения и сроки годности для сухого экстракта и таблетированной лекарственной формы, разработанной на его основе;

разработан опытно-промышленный регламент и соответствующие нормативные документы на таблетированную лекарственную форму.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных физико-химических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов анализа, а также апробацией их в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке оптимального метода получения сухого экстракта диуретического действия из

смеси отечественных лекарственных растений горца птичьего и тысячелистника таволголистного(2:1), а также подборе состава и разработке технологии таблеток на его основе.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что на полученные таблетки утвержден опытно-промышленный регламент, а также совместно с ФХ «SO`QOQ-GILOSI» разработаны нормативные документы и представлены в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» с целью внедрения в медицинскую практику; утверждение данных документов послужит расширению ассортимента импортозамещающих диуретических лекарственных препаратов.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных при разработке технологии субстанции и таблетированной лекарственной формы гербапол:

в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» представлен проект временной фармакопейной статьи на таблетки гербапол (письмо ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» №29/01-165 от 20 ноября 2019 года, письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате утверждения данной временной фармакопейной статьи появится возможность производства диуретического лекарственного средства на основе местного сырья;

совместно с СП «Remedy» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на таблетки гербапол(ПР 42-Уз-03873/19066007-2017). В результате утверждения данного документа будет предоставлена возможность разработки и регистрации в установленном порядке нормативных документов на диуретическое лекарственное средство;

по результатам доклинических исследований доказана специфическая фармакологическая активность таблеток гербапол (письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате появилась возможность производства безопасного лекарственного средства с достоверной диуретической активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 7 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 4 статьи опубликованы в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации, названной **«Горец птичий, тысячелестник таволголистный, а также классификация растений, применяемых при мочекаменной болезни»**, приведены сведения о свойствах, химическом составе, биологически активных веществах растений, являющихся объектом исследования. Также широко освещены данные по биологической активности, флавоноиды, их классификации, физико-химическом строении, методах получения сухого экстракта, технологии таблеток на фармацевтическом производстве.

Во второй главе диссертации, названной **«Сырье и методы, используемые в исследовании»**, приведены сведения об использованном сырье, их физико-химических и технологических свойствах, освещены методы анализа, примененные при оценке качества сухого экстракта горца птичьего и тысячелистника таволголистного, а также таблеток на его основе.

В третьей главе диссертации, названной **«Технология получения сухого экстракта смеси горца птичьего и тысячелистника таволголистного»**, приведен процесс получения сухого экстракта из надземных частей приведенных растений. Помимо этого, приведены факторы, влияющие на процесс получения сухого экстракта, такие как намачиваемость сырья, степень измельченности сырья, гидромодуль процесса, определение температуры сушки, а также проведенные исследования и полученные результаты по определению качественных и количественных показателей сухого экстракта.

В исследованиях по получению сухого экстракта в качестве сырья были использованы надземная часть горца птичьего и цветки тысячелистника таволголистного. Одним из факторов, оказывающих влияние на выход биологически активных веществ в процессе экстракции – является степень измельченности растительного сырья. Для определения данного показателя был проведен ряд исследований. Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты изучения влияния степени измельченности смеси надземной части горца птичьего и тысячелистника таволголистного на процесс экстракции

№	Размер, мм	Кол-во экстрактивных веществ, г	Кол-во флавоноидов относительно сырья	
			г	%
1	6-7	6,05	0,28	56,5
2	5-6	6,65	0,38	67
3	4-5	7,53	0,36	73
4	3-4	8,07	0,40	81
5	1-3	8,75	0,426	86
6	менее 1	8,95	0,43	87

Согласно результатам исследований, лучшие показатели наблюдались в 6-м опыте и близкие ему значения в 5-ом. Однако процесс фильтрации извлечения, полученного в 6-ом опыте, был затруднен и потребовал большого количества времени. Таким образом, для экстрагирования целесообразной явилась степень измельчения сырья 1-3 мм.

Общеизвестно, что независимо от способа проведения процесса экстрагирования высушенного лекарственного растительного сырья, первой стадией является поступление экстрагента в сырье и, как следствие, его набухание. В качестве второй стадии процесса экстракции можно рассматривать растворение и десорбцию веществ в экстрагенте, поступившим к тканям. Намачиваемость смеси надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного изучена в опытах. Результаты приведены в таблице 2.

Согласно полученным результатам можно сделать следующий вывод: для установления равновесия в процессе замачивания необходимо время, равное 5-6 часам.

Исходя из основного уравнения процесса перехода веществ между фазами, движущей силой процесса является разница между концентрациями вещества в твердой и жидкой фазах, т.е. чем больше разница между концентрациями вещества в экстрагенте и растительном сырье, тем больше скорость перехода веществ. Чтобы увеличить эту разницу, необходимо увеличить значение гидромодуля процесса (экстрагент : сырье). Однако резкое увеличение значения гидромодуля может привести к ряду технологических проблем и чрезмерным затратам. Опыты были проведены с использованием 50 г сырья, измельченного до размеров 1-3 мм при температуре кипения экстрагента (воды очищенной) при следующих значениях гидромодуля 1:4; 1:6; 1:8; 1:10; 1:12; 1:14; 1:16 и 1:20.

Таблица 2

**Результаты изучения намачиваемости смеси надземных частей горца
птичьего и тысячелистника таволголистного**

№	Масса до намачивания, г	Время намачивания, час	Масса после намачивания, г	Намачиваемость %
1	2,25	0,5	2,95	131,0
2	2,31	1,0	3,40	147,0
3	2,05	1,5	3,41	166,0
4	2,20	2,0	3,94	179,0
5	2,28	2,5	4,47	196,0
6	2,30	3,0	5,01	218,0
7	2,10	3,5	5,02	239,0
8	2,15	4,0	5,74	267,0
9	2,20	5,0	7,28	331,0
10	2,30	6,0	7,82	340,0
11	2,20	10,0	7,46	339,0
12	2,15	16,0	7,31	340,0

В экспериментах количество экстрактивных веществ и флавоноидов определяли соответствующими методами (таблица 3).

Таблица 3

Результаты изучения влияния гидромодуля на процесс экстракции

№	Гидромодуль	Выход, %	
		Экстрактивных веществ	флавоноидов
1	1:4	53,8	49,7
2	1:6	63,5	61,8
3	1:8	75,0	71,3
4	1:10	86,1	79,9
5	1:12	89,7	83,4
6	1:14	92,8	88,7
7	1:16	93,9	89,9
8	1:20	95,1	90,2
9	1:24	95,7	91,1

Согласно результатам экспериментов, выход экстрактивных веществ достигал максимальных значений в 6-9 опытах, т.е. при гидромодуле 1:14, 1:16, 1:20 и 1:24. Однако для получения сухого экстракта из извлечения из-за большого количества испаряющейся влаги затрачивается много энергии. В связи с этим, целесообразно рекомендовать гидромодуль 1:10 или 1:12.

При высоких значениях гидромодуля на каждый 1% увеличения выхода экстрактивных веществ наблюдается увеличение расхода тепловой энергии не менее чем на 25-27%. Исходя из вышеизложенного, было рекомендовано использование значения гидромодуля, равного 1:10. Однако также было отмечено, что во время экспериментов для достижения максимального значения выхода экстрактивных веществ из растительного сырья, возможно экстрагирование сырья дважды с использованием гидромодуля 1:8 (1:16). При этом выход экстрактивных веществ составил 98%.

Последующие исследования были посвящены определению времени экстрагирования. Для этого измельченное растительное сырье помещали в серию колб, заливали экстрагент в соотношении 1:17 и проводили экстракцию на водяной бане. Через 20, 40, 60, 90, 120, 150 и 180 минут экстракции определяли выход экстрактивных веществ.

При первом экстрагировании баланс между фазами был достигнут за 150 минут. Затем экстракт сливали и проводили второе экстрагирование сырья, при этом также определяли выход экстрактивных веществ через 20, 40, 60, 90, 120 и 150 минут. Эксперименты показали, что равновесие достигается за 115 минут при второй экстракции и через 80 минут при третьей экстракции. На рисунке 1 показаны результаты исследований по определению времени экстракции.

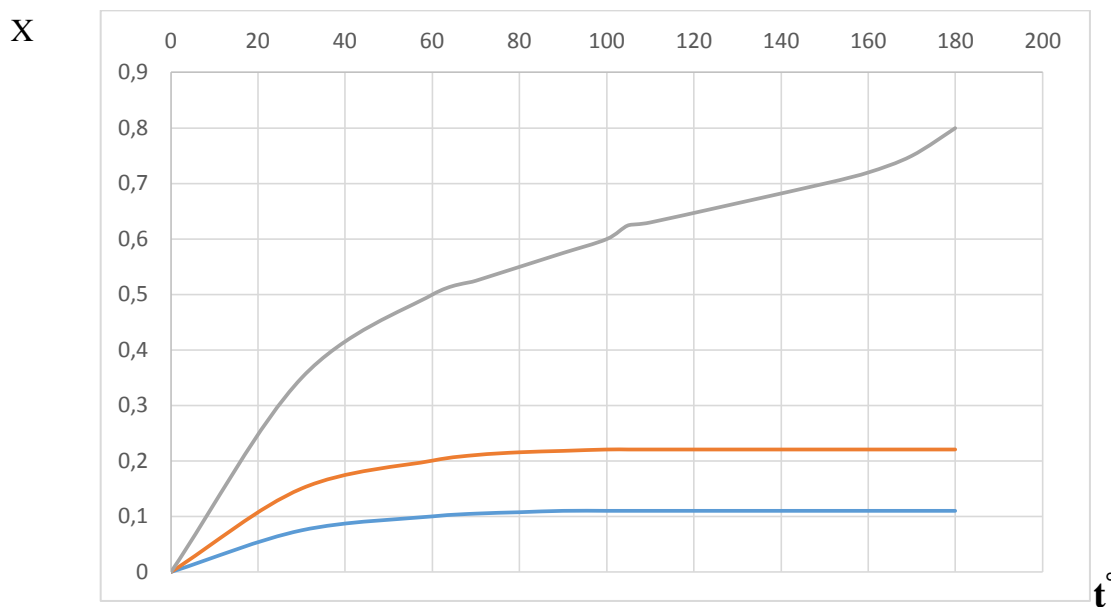


Рис.1 Изменение концентрации выхода веществ (X) в процессе экстракции в зависимости от времени (t)

Когда общее время экстракции составляло 345-360 минут, было достигнуто извлечение не менее 97% экстрактивных веществ от содержания в сырье.

Принимая во внимание вышеизложенное, технология получения сухого экстракта апробирована на отечественном фармацевтическом предприятии ФХ «SO`QOQ-GILOSI». Измельчение лекарственного растительного сырья

производилось в специальной мельнице барабанного типа РСБ-3,5 со скоростью 350-400 об/мин. Степень измельчения сырья не должна превышать 3 мм.

Измельченный растительный материал помещали в реактор с кожухом в виде нагревательной оболочки и мешалкой. Нижняя часть экстрактора имеет коническую форму, а основание представлено решеткой. Перед тем, как поместить сырье в экстрактор, решетку покрывали бельтинговой тканью, для дальнейшего фильтрования извлечения. После закладки растительного сырья заливали 120 л предварительно отмеренного экстрагента – очищенной воды и герметично закрывали реактор, а в его оболочку подавали острый пар. Когда температура экстракционной массы через 15-20 минут достигала точки кипения, начиналась экстракция замоченной массы. Для этого подключали мешалку экстрактора и поддерживали скорость перемешивания в течение 40 минут. По истечении этого времени смеситель останавливали, и подачу пара в реактор также прекращали. После окончания экстракции по истечении 60 минут профильтровывали в горячем виде. Проверяли отсутствие механических примесей в полученном извлечении. Чистый темно-коричневый экстракт, не содержащий включения, отправляли на стадию сгущения. Полученное извлечение сгущали в роторно-пленочном конденсаторе. Для процесса выпаривания использовали пар температурой 135°C. Извлечение подавали со скоростью 11-12 литров в час во время вращения ротора в верхней части испарителя, а сгущенное извлечение собиралось в специальном контейнере в нижней части устройства. Сгущенный экстракт сушили в распылительной сушилке со скоростью 9,0 л в час. Из 10,0 кг лекарственного растительного сырья было получено 1,78 кг сухого экстракта с остаточной влажностью 4,7%, темно-коричневого цвета, гигроскопичного, обладающего своеобразным запахом.

Качественные и количественные показатели полученного сухого экстракта определяли на основе НД. Полученные результаты приведены в таблице 4.

При разработке технологии таблеток, большое практическое значение имеет определение физико-химических и технологических свойств субстанции, что является основанием не только для выбора метода приготовления таблеток (прямое прессование или влажная грануляция), но также играет важную роль в определении количества и вида вспомогательных веществ, вводимых в состав таблетки.

На основании вышеизложенного, были определены физико-химические и технологические свойства сухого экстракта, полученного из надземных частей лекарственных растений горца птичьего (надземная часть) и тысячелистника таволголистного (цветки), согласно методикам, приведенным в литературе (таблица 5).

Таблица 4

**Результаты определения качественных и количественных показателей
полученного сухого экстракта**

п/п	Определяемые показатели	Норма по НД	Полученные результаты	Метод определения
1.	Внешний вид	Аморфный порошок, коричневого цвета со своеобразным запахом, гигроскопичный	Отвечает требованиям НД	Органолептически
2.	Подлинность: флавоноиды	0,05г сухого экстракта растворяют в 0,5 мл воды очищенной, к раствору добавляют хлорид железа (III)	Удовлетворительно	Специфическая реакция на флавоноиды
3.	Влажность, %	Не должно превышать 5%	4.8	ГФ XI, том 2
4.	Тяжелые металлы	Не должно превышать 0,01%	Менее 0,01%	ГФ XI, том 2
5.	Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие общего числа аэробных микроорганизмов – не более 10^4 КОЕ, дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^2 КОЕ, энтеробактерий, устойчивых к желчи, не более 10^2 КОЕ, при отсутствии <i>Pseudomonasaeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> .	Отвечает требованиям НД	ГФ XI, том 2 категория 3.2
6.	Количественное содержание флавоноидов %	Должно быть не менее 0,5%	1,35%	Спектрофотометрический метод

На основании вышеизложенного, были определены физико-химические и технологические свойства сухого экстракта, полученного из надземных частей лекарственных растений горца птичьего и тысячелистника, согласно методикам, приведенным в литературе (таблица 5).

**Результаты изучения физико-химических и технологических показателей
сухого экстракта, полученного из смеси горца птичьего и тысячелистника
таволголистного**

п/п	Показатели	Ед. измерения	Полученные результаты
1.	Фракционный состав +1000 +500-1000 -500+250 -250+150 -150	мкм, %	27,5 38,0 22,4 9,0 3,1
2.	Сыпучесть	10^{-3} кг/сек.	0,13
3.	Насыпная плотность	кг/м ³	387
4.	Угол естественного откоса	град.	59
5.	Прессуемость	Н	43
6.	Коэффициент уплотнения	К	3,9
7.	Остаточная влажность	%	4,8

Согласно результатам исследований, приведенных в таблице, большая часть фракционного состава представлена относительно крупными частицами (более 65%), что вызвано свойством агрегации, обусловленным высокими гигроскопичными свойствами аморфного порошка, что отрицательно скажется на процессе получения таблетки. Этим же объясняется относительно большой угол откоса и очень низкое значение сыпучести порошка. Если посмотреть на полученные результаты, то можно увидеть, что показатели прессуемости и насыпной плотности сухого экстракта также неудовлетворительны. То есть получить таблетку из такой массы методом прямого прессования невозможно. Поэтому для улучшения технологических показателей субстанции необходимо приготовление массы методом влажной грануляции.

Стабильность полученного сухого экстракта определяли в естественных условиях и срок годности установлен, равным 2,5 годам.

В четвертой главе диссертации, названной **“Создание состава и технологии таблеток на основе сухого экстракта горца птичьего и тысячелистника таволголистного”** приведены результаты исследований по научно обоснованному подбору состава и разработке технологии удобной для внутреннего применения, точно дозированной, стабильной к воздействию факторов внешней среды твердой лекарственной формы - таблеток. Таблетки условно названы гербапол.

Таблица 6

Составы, изученные при получении таблеток гербапол 0,25 г

п/п	Лекарственные и вспомогательные вещества	Составы, г,					
		№1	№2	№3	№4	№5	№6
1.	Сухой экстракт	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
2.	Картофельный крахмал		0,145		0,095	0,145	
3.	Кукурузный крахмал	0,005		0,145			0,145
4.	Рисовый крахмал	0,145					
5.	МКЦ		0,100		0,090		
6.	Кальция карбонат			0,100		0,100	
7.	Кальция стеарат	0,005			0,005		0,010
8.	Стеариновая кислота		0,005	0,005		0,005	
9.	Лактоза	0,095			0,060		0,095
	Средняя масса	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500

Таблица 7

Результаты изучения технологических показателей прессуемой массы, полученной методом влажного гранулирования

п/п	Изученные показатели ед.изм.	Полученные результаты					
		№1	№2	№3	№4	№5	№6
1.	Фракционный состав, мкм, %						
	+1000	3,4	1,1	1,0	2,8	2,8	2,2
	+500-1000	8,3	7,8	10,2	6,3	9,7	11,3
	-500+310	16,7	19,1	15,9	14,8	15,6	18,8
	-310+250	64,4	66,5	62,1	7,2	63,5	61,1
	-250	7,2	5,5	10,8	3,3	8,4	6,6
2.	Сыпучесть, 10 ⁻³ кг/с	5,3	4,3	4,9	5,4	5,4	4,6
3.	Насыпная плотность, кг/м ³	615,0	591,0	583,0	619,0	626,0	605,0
4.	Прессуемость, Н	100,5	110,0	95,0	105,0	120,0	100,0
5.	Коэффициент уплотнения	2,2	2,4	2,3	2,0	2,2	2,4
6.	Остаточная влажность, %	3,9	4,1	4,1	3,7	3,9	4,2

С целью улучшения непозитивных технологических свойств сухого экстракта методом влажной грануляции с добавлением различных наполнителей, разрыхлителей и антифрикционных веществ было приготовлено более 20 составов, из которых было выбрано 6 составов с наиболее оптимальными технологическими свойствами. Данные составы приведены в таблице 6.

Были изучены технологические показатели прессуемых масс, полученных методом влажного гранулирования. Данные показатели обеспечивают хорошее прессование таблетлируемой массы и препятствуют прилипанию к форме. Полученные результаты приведены в таблице 7.

Согласно полученным результатам, лучшие технологические показатели наблюдались у состава №4 и этот состав был выбран в качестве оптимального.

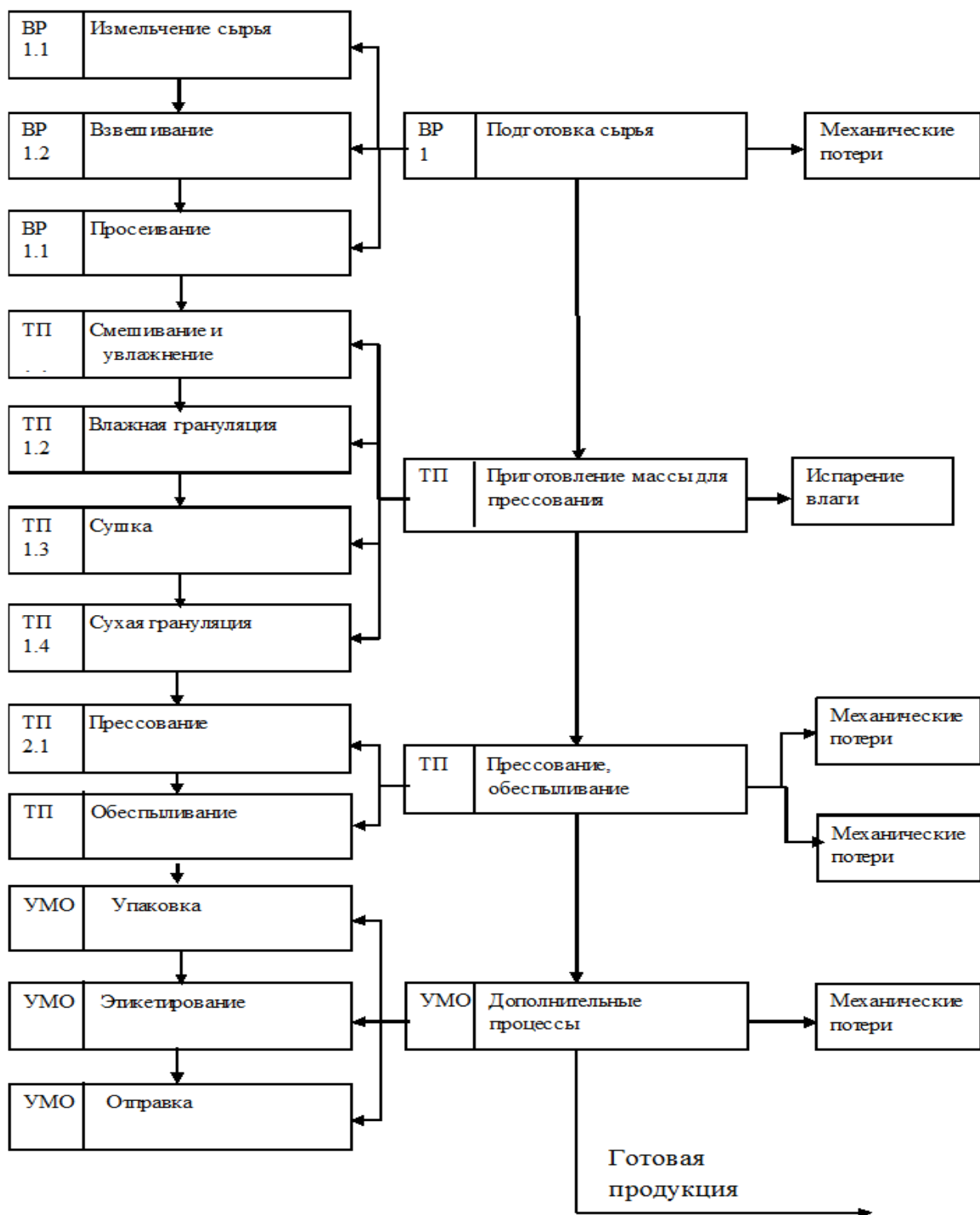


Рис. 2 Технологическая схема таблеток гербапола

Для таблеток гербапол предложен следующий состав:

Сухой экстракт	0,250 г
Картофельный крахмал	0,095 г
МКЦ	0,090 г
Лактоза	0,060 г
Кальция стеарат	0,005 г
Средняя масса таблетки	0,500 г

Технология приготовления таблеток гербапол заключалась в следующем: сухой экстракт и вспомогательные вещества по отдельности пропускали через сито с диаметром отверстий 150 мкм, тщательно перемешивали и увлажняли 95% этиловым спиртом до образования умеренно влажной массы. Влажную массу пропускали через сито с диаметром отверстий 2 мм, и сушили при температуре 35-40°C до достижения значения остаточной влажности 4,5-5%. Высушенную массу подвергали сухому гранулированию в грануляторе диаметром отверстий 1 мм. Полученную массу опудривали смесью части предварительно просеянного крахмала и кальциястеарата. На ручном гидропрессе получали таблетки диаметром 11 мм и средней массой 0,5 г.

Технологическая схема таблеток гербапол приведена на рис.2.

Качественные и количественные показатели таблеток, полученных в лабораторных условиях, проводили в соответствии с Государственной фармакопеей XI. Количественный анализ проводили спектрофотометрическим методом. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8

**Результаты изучения качественных показателей
таблеток гербапол**

п/п	Показатели, ед.изм.	Полученные результаты
1.	Внешний вид	Темно-коричневого цвета с цельными краями
2.	Средняя масса, г	0,497
3.	Отклонения от средней массы, %	3,1
4.	Размеры, мм: высота диаметр	3,5 11,0
5.	Отношение высоты к диаметру, %	32,0
6.	Прочность на истирание, %	98,5
7.	Прочность на излом, Н	60,0
8.	Распадаемость, сек.	1500

Определение условий хранения и срока годности таблеток гербапол. Стабильность таблеток гербапол изучали методом естественного хранения. При этом таблетки хранили в помещении при температуре 20-25°C. Таблетки хранили в трех видах тароупаковочных материалах: в таре из бесцветного стекла (ТУ-64-228-84), в оранжевых банках (ОСТ - 64-2) -71-8) с завинчивающимися крышками (ТУ- 64-2-250-75), в блистерах из поливинилхлоридной пленки (ЭП-73). На начальной части исследования изучали исходные качественные и количественные показатели приготовленных

таблеток. Данные образцы таблеток оценивали по таким показателям, как внешний вид, средняя масса и отклонение, распадаемость, растворение, прочность на излом и истирание, количество действующего вещества. Качественные и количественные показатели таблеток изучали каждые 6 месяцев (в естественных условиях). Срок годности таблеток гербапол был установлен 2,5 года.

На основе проведенных научных исследований разработан опытно-промышленный регламент. С целью промышленного производства таблеток гербапол были проведены испытания в фармацевтической компании СП ООО "REMEDY".

Пятая глава диссертации, названная «Исследование биодоступности таблеток гербапол», посвящена результатам определения биодоступности таблеток гербапол в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Для определения степени высвобождения действующего вещества из таблеток методом *in vitro*, являющимся одним из методов биофармацевтических исследований, разработан тест растворения с использованием прибора Erweka DT. Эксперименты проводились с использованием в качестве растворяющей среды - воды очищенной (500 мл) при скорости вращения корзинки 50, 100, 150 и 200 об/мин.

Результаты исследования скорости высвобождения биологически активных веществ из таблеток в растворяющую среду и анализа их полулогарифмической обработки приведены в таблице 9.

Таблица 9

Кинетика высвобождения флавоноидов из таблеток

Скорость, об/мин	Выход вещества, %	Время, мин							
		5	10	15	20	25	30	35	45
50	C^t	8,5	18,5	21,0	21,0	21,3	28,1	34,3	39,1
	$C_0 - C^t$	91,5	81,5	79	79	78,7	71,9	65,7	60,9
	$\ln \square (C_0 - C^t)$	4,52	4,40	4,37	4,37	4,36	4,28	4,19	4,11
100	C^t	18,1	34,3	52,0	63,3	70,5	86,0	88,2	90,7
	$C_0 - C^t$	81,9	65,7	48,0	36,7	29,5	14,0	11,8	9,3
	$\ln \square (C_0 - C^t)$	4,40	4,19	3,87	3,60	3,38	2,64	2,47	22,3
150	C^t	37,9	41,1	55,3	55,5	69,4	75,7	80,2	81,2
	$C_0 - C^t$	62,1	58,9	44,7	44,5	30,6	24,3	19,8	18,8
	$\ln \square (C_0 - C^t)$	4,13	4,08	3,80	3,80	3,42	3,19	2,99	2,93
200	C^t	8,5	26,9	37,3	48,1	57,5	63,1	71,1	79,7
	$C_0 - C^t$	91,5	73,1	62,7	51,9	42,5	36,9	28,9	20,3
	$\ln \square (C_0 - C^t)$	4,52	4,29	4,14	3,95	3,75	3,61	3,36	3,01

Результаты экспериментов показывают, что скорость высвобождения биоактивных веществ находится в линейной зависимости от скорости вращения

корзинки, однако при скорости 50 об/мин процент высвобождения не соответствовал требованиям Государственной фармакопеи. Т.е. за 45 мин количество выделившихся биоактивных веществ составило 39,1%. При остальных скоростях это значение находилось в диапазоне 79,7-90,7%, что соответствует требованию, предъявляемому биодоступности таблеток.

Чтобы доказать наличие корреляции между опытами *in vitro* и *in vivo*, нами были описаны кривые высвобождения биологически активных веществ в условиях *in vitro* в полулогарифмических координатах (рис.3).

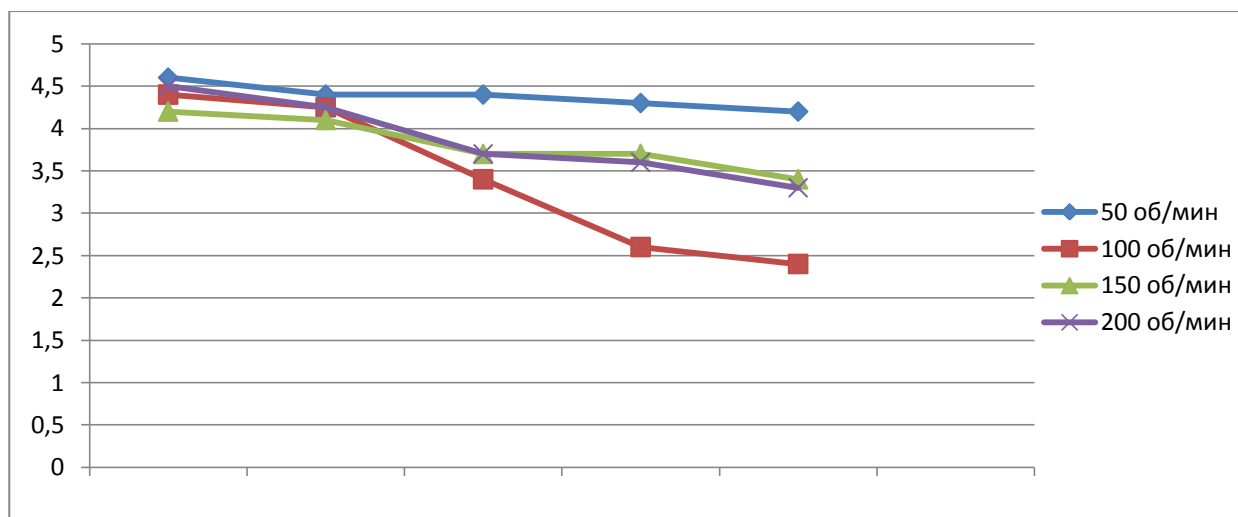


Рис. 3. Кинетика растворения таблетки

Согласно данным, отображенным на рис.3, зависимость имеет вид прямой (т.е. реакции первого порядка) при скорости вращения корзинки 200 об/мин. Таким образом, впервые подобранный состав и разработанная технология таблеток обеспечили необходимую степень биодоступности. Был разработан метод анализа биодоступности таблетки и предложен для включения в нормативный документ.

Биодоступность таблеток гербапол в экспериментах *in vivo* проводилась путем изучения их острой токсичности и специфической активности, т.е. диуретического и противовоспалительного действия фармакодинамическим методом. Доклинические испытания сухого экстракта на основе смеси горца птичьего и тысячелистника таволголистного (2: 1) и таблеток гербапол, проведенные на базе ООО «Научный центр стандартизации лекарственных средств», выявили их низкую токсичность, ярко выраженную фармакологическую эффективность и позволили установить разовую терапевтическую дозу 0,1 г.

Заключение

1. Установлены оптимальные параметры получения сухого экстракта из смеси горца птичьего и тысячелистника таволголистного (2:1) путем анализа стадий технологического процесса
2. Разработана технология получения сухого экстракта.
3. Получено по разработанной технологии достаточное количество сухого экстракта из смеси растений для проведения научных исследований.
4. Изучено технологические показатели сухого экстракта и по результатам исследования подбор состава таблетированной лекарственной формы.
5. Изучено качественные и количественные показатели таблеток, полученных по предлагаемому составу.
6. Определено биологическая эффективность полученных таблеток.
7. Определены условия хранения и установление сроков годности таблеток.
8. Обобщая полученные данные, разработанный проект нормативных документов на таблетки предоставлены в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз с целью получения разрешения на производство и применения в медицинской практике.

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

TASHKENTPHARMACEUTICALINSTITUTE

UBAYDULLAEVA KHILOLA AKHRAROVNA

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGIES OF HERBAPOL SUBSTANCE
AND ITS TABLET FORM**

15.00.01 – technology of drugs

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

Tashkent – 2021

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2018.1.PhD/Far29

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:

Asatov Sadulla Ismatovich
doctor of pharmaceutical sciences

Official opponents:

Nazarova Zarifa Alimdzhonovna
doctor of pharmaceutical sciences, professor

Sotimov Gayrat Bakhtiyarovich
Doctor of technical sciences

Leading organization:

Tashkent chemical-technological institute

Defense will take place on «___» _____ 2021 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, Aibekst., 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 (№ ____). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibekst., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «___» _____ 2021.

(Protocol at the register № ____ dated «___» _____ 2021)



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

E.S. Karieva
Scientific secretary of scientific council on
conferment of scientific degrees, D.Ph.Sc.,
professor

F.F. Urmanova
Chairman of scientific seminar at scientific
council on conferment of scientific degrees,
D.ph.sc., professor

INTRODUCTION (abstract of the thesis of the Doctor of philosophy (PhD))

The aim of the research is to obtain a dry extract of the aerial part of knotweed and yarrow flowers and to develop, on its basis, the composition and technology of the herbapol tablet dosage form, which has a diuretic effect.

The object of the research was the dry extract of the fruits of the knotweed and yarrow, and its tableted dosage form.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, a technology was developed for obtaining a dry extract of a mixture of aerial parts of knotweed and yarrow (2:1), the optimal conditions for the extraction process were determined;

the technology of the tablet dosage form Herbapol was developed;

quality standards for dry extract and tableted dosage form was developed;

diuretic activity and harmlessness of the dry extract and the drug in tablet dosage form was ascertained.

Implementation of research results. Based on the results obtained in the development of the technology of the substance and the tablet dosage form Herbapol:

the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" presented a draft of a temporary pharmacopoeial monograph for herbapol tablets (letter №29/01-165 of November 20, 2019, letter of the Ministry of Health №8n-3/280 of 15 October 2018). As a result of the approval of this temporary pharmacopoeial monograph, it will be possible to produce a diuretic drug based on local raw materials;

together with JV "Remedy" a pilot-industrial regulation for tablets herbapol was developed and approved (IR 42-Uz-03873 / 19066007-2017). As a result of the approval of this document, it will be possible to develop and register in the prescribed manner regulatory documents for a diuretic drug;

according to the results of preclinical studies, the specific pharmacological activity of herbapol tablets was proved (letter from the Ministry of Health №8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result, it became possible to produce a safe drug with reliable diuretic activity.

The structure and volume of dissertation. The structure of the thesis consists of an introduction, five chapters, conclusions, bibliography and appendices. The volume of the thesis is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, Ipart)

1. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А., Турсунова М. Қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари куруқ экстрактивнинг таблеткаси таркиби ва технологияси //Фармацевтика журнали.-Тошкент, 2013.-№3.-Б.55–59. (15.00.00.; №4).
2. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А., Алиев Х.У., Комилов Х.М. Қушторон ва тубулғибаргли бўймодарон биофаол моддалари асосида қаттиқ дори шаклининг биологик фаоллигини аниқлаш// Инфекция, иммунитет ва фармакология.–Тошкент, 2014.-№4.-Б.133-137. (15.00.00.; №6).
3. Убайдуллаева Х.А., Асатов С.И., Алиев Х.У. Қушторон ва тубулғибаргли баргли бўймодарон ўсимликлари куруқ экстракти ва у асосида олинган таблетканинг фармакологик таъсирини ўрганиш //Фармацевтика журнали.-Тошкент,2015.-№1.-Б.111-114. (15.00.00.; №2).
4. Убайдуллаева Х.А., Асатов С.И. Оптимизация состава таблеток сухого экстракта смеси (2:1) растений горца птичьего и тысячелистника таволголистного // Фармация. - Санкт –Петербург,2015.-Спец.выпуск.-С.83-85. (15.00.00.; №8)
5. Убайдуллаева Х.А., Асатов С.И. Стандартизация сухого экстракта полученного из надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного //Фармация.-Санкт –Петербург,2018.-Спец. Выпуск.-С.149-151. (15.00.00.; № 8).
6. Ubaydullayeva X.A., Asatov. S.I., KamilovH.M.Study of the bio-efficiency of the tablet Herbapol with in vivo experiments// International journal of pharmaceutical research. -2019.Vol.3.-P.1171-1176.(IF-0,64).
7. УбайдуллаеваХ.А.,Асатов С.И. Гербаполтаблеткасинингбиосамадарлигинианиқлаш //Инфекция, иммунитет и фармакология.-Тошкент, 2019.-№4.- Б.144-147(15.00.00.; №6).

II бўлим (II часть; IIpart)

8. Убайдуллаева Х.А. Асатов С.И. Тўхтаев Ф.Х.Совместная экстракция надземной части Polygonum aviculare и achillea filipenduline L. //Материалы научно–практической конференции «Интеграция образования, науки производства в фармации».–Ташкент, 2010.-С.111–112.
9. Асатов С.И. Убайдуллаева Х.А. Нуржонова Ж. Polygonum aviculare ва Achillea filipenduline L. ўсимликларидан мураккаб таркибли куруқ экстракт олиш //«Фармация таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий амалий анжумани материаллари.- Тошкент, 2011.-145–146 б.

10. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А., Исматиллаева Н.Н. Кушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари бўжувчанлигини ўрганиш // “Фармация таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий амалий анжумани материаллари.- Тошкент, 2011.-144-145 б.
11. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А., Турсунова М. Технология сухого экстракта смеси надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного // Сборник материалов II международной научно-практической конференции “Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес”.- Белгород, 2012.-С.198-200.
12. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А., Камилов Х.М. Технологии водного извлечения смеси горца птичьего и тысячелистника таволголистного //Материалы научно-практической конференции “Интеграция образования, науки и производства в фармации”.-Ташкент, 2013.-С. 161-163.
13. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А. Кушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлар ер устки қисмларнинг аралашмаси (2:1) даги флавоноидлар умумий миқдорини аниқлаш //“Фармацевтика фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжумани материаллари. Тошкент, 2013.-408-410 б.
14. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А. Создание нового противовоспалительного средства на основе горца птичьего и тысячелистника таволголистного //Материалы XXXII Международной научно-практической конференции «Ліки-Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». Харьков, 2015.-С.173-176.
15. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А. Кушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари курук экстракти таблеткасининг биологик самарадорлигини аниқлаш //“Таълим, фан ва ишлаб чиқаришда фармациянинг долзарб муаммолари” республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокда) материаллари. Тошкент, 2015.-199-200 б.
16. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А. Кушторон ва тубулғибаргли бўймодарон ўсимликлари ер устки қисми курук экстракти таблеткасининг яроқлилик муддати ва сақланиш шароитларини ўрганиш // “Фармация таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” республика илмий амалий анжумани (халқаро иштирокда) материаллари.- Тошкент, 2014.-129-130 б.
17. Убайдуллаева Х.А. Асатов С.И., Файзиева З.Т. Гербапол таблеткасининг диурезга таъсирини ўрганиш // “Фармация: фан, таълим, инновация ва ишлаб чиқариш” республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокида) материаллари.-Тошкент, 2017.- 452-453 б.

Автореферат “Farmatsevtika” журнали таҳриридан ўтказилди ва ўзбек, рус ҳамда
инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди 25.06.2021 й. Бичими: 60x84¹/₁₆.
Рақамли босма усулда босилди. «Times New Roman» гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3,0. Адади 100. Буюртма № 395.

“SAYDANA-PRINT” босмахонасида чоп этилди.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Қамарнисо кўчаси, 3-уй.