

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

УСМАНОВ УЛУГБЕК ХУСАНОВИЧ

**ТУБУЛГИБАРГЛИ БЎЙМОДАРОН ГУЛЛАРИ АСОСИДА МЕЪДА-
ИЧАК ЯРАСИГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ВА БИОЛОГИК
ФАОЛ ҚЎШИМЧАЛАР ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА
СТАНДАРТЛАШ**

15.00.01- дори технологияси

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2021

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Усманов Улугбек Хусанович

Тубулгибаргли бўймодарон гуллари асосида меъда-ичак ярасига қарши дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалар технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш 3

Усманов Улугбек Хусанович

Разработка и стандартизация противоязвенных лекарственных средств и биологически активных добавок на основе цветков тысячелистника таволголистного..... 29

Usmanov Ulugbek Khusanovich

Development and standardization of antiulcer drugs and dietary supplements based on the flowers of fernleaf yarrow..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

УСМАНОВ УЛУГБЕК ХУСАНОВИЧ

**ТУБУЛГИБАРГЛИ БЎЙМОДАРОН ГУЛЛАРИ АСОСИДА МЕЪДА-
ИЧАК ЯРАСИГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ВА БИОЛОГИК
ФАОЛ ҚЎШИМЧАЛАР ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА
СТАНДАРТЛАШ**

15.00.01- дори технологияси

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.DSc/Far17** ракам 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.ziyounet.uz) жойлаштирилган

Илмий маслаҳатчилар:

Зайнулдинов Ҳикматулла Суяратович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Комилов Ҳажиясрор Маъсудович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Урманова Флюра Фаридовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Маъсудова Фируза Хуршидовна
фармацевтика фанлари доктори, доцент

Халилов Раъшанжон Мураджаонович
техника фанлари доктори, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот:

А.С.Султонов номидаги Ўзбекистон кимё фармацевтика илмий тадқиқот институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 ракамли илмий кенгашнинг 2021 йил 13.06 «17» декабрь соат даги мажлисида булиб 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 (24 раками билан рўйхатга олинган) Манзил 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй Тел: (+99871) 256-37-38

Диссертация автореферати 2021 йил «17. декабрь» кuni тарқатилди (2021 йил «17. декабрь» даги 24 ракамли реестр баённомаси)



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

Ё.С. Қариева
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 (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг эпидемиологик маълумотларига кўра меъда-ичак тизими касалликлари билан касалланган беморлар сони АҚШ, Европа ва Осиё мамлакатларининг 15% гача аҳолисини ташкил этади. Шунинг учун ушбу патологияларни олдини олиш ва даволашда кўлланиладиган доривор ўсимликларни фармакогностик ўрганиш, стандартлаш, улар асосида дори воситалар ва биологик фаол кўшимчаларининг технологиясини ишлаб чиқиш, сифат назоратини амалга ошириш, тургунлигини белгилаш, биофармацевтик нуқтаи назардан самарадорлигини исботлаш фармацевтика соҳасида катта аҳамиятга эга.

Жаҳонда халқ табобатида кенг кўлланилиб келаётган маҳаллий доривор ўсимликларнинг биологик фаол моддалари таркиби, сифати, терапевтик самарадорлиги ва безарарлигини аниқлаш, улар асосида дори препаратлари ва биологик фаол кўшимчаларининг ассортиментини кенгайтириш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада меъда ва ўн икки бармоқли ичак ярасини даволашда кўлланиладиган ўсимликларни фитокимёвий ўрганиш, товаршунослик таҳлилини олиб бориш, уларни стандартлаш, ҳамда турли дори шакли кўринишида тиббиёт амалиётига татбиқ этишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда соғлиқни сақлаш соҳасида олиб борилаётган ислохотлар доирасида маҳаллий доривор ўсимликларни официнал тиббиётга киритиш, уларни стандартлашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш, самарадор ва безарар дори воситалари ва биологик фаол кўшимчаларни яратиш бўйича кенг қўламдаги ишлар бажарилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналиши бўйича «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш...»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада доривор ўсимликларни маданийлаштириш ва етиштириш мақсадида плантацияларни барпо этиш, улар асосида замонавий ва меъерий ҳужжатлар талабларига мос келган дори воситалар ва биологик фаол кўшимчаларни ишлаб чиқиш, ҳамда маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналарга татбиқ этиш билан боғлиқ масалаларни ҳал қилиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ 3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4670-сон «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни

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

муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 26 ноябрдаги ПҚ-4901-сон «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларнинг уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтиришга оид чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.¹

Табиий доривор ўсимлик хом ашёларини стандартлаш, улар асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларини ишлаб чиқиш, замонавий таҳлил усулларини қўллашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония); University of Alberta (Канада); University of Madras, Central Drug Research Institute, Sagar Institute of Pharmaceutical Sciences (Ҳиндистон); Duksung Women's University (Жанубий Корея); Universidade Federal da Paraíba (Бразилия); University of Uyo (Нигерия); University of Malaya (Малайзия); Universitas Gadjah Mada (Индонезия); И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва давлат тиббиёт университети, Самара давлат тиббиёт университети, Пятигорск тиббиёт-фармацевтика институти (Россия Федерацияси) ва Миллий фармацевтика университетиди (Украина) олиб борилмоқда.

Доривор ўсимликларни фармакогностик ва фитокимёвий ўрганиш, таркибидаги биологик фаол моддаларни ажратиб олиш усулларини ишлаб чиқиш, препаратлар сифатини меъёрий ҳужжатлар талабларига мослигини аниқлашга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: *Carica papaya* ўсимлиги мевасидан меъда ярасига қарши экстракт олиш технологияси ишлаб чиқилган (Lovely Professional University, Phagwara, Punjab, Ҳиндистон); *Naravelia zeylanica* баргидан меъда ярасига қарши экстракт олинган ва стандартланган (Srinivas College of Pharmacy, Mangalore, Ҳиндистон); бир неча хил доривор ўсимликлар асосида меъда ярасига қарши таъсирга эга ўсимлик йиғмаси ишлаб чиқилган ва стандартланган (Бошқирдистон давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси); доривор ўсимлик хом

¹ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content, www.scopus.com, www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, www.pubmed.com манбалар асосида кўриб чиқилган.

ашёларидан олинган препаратлар таркибидаги флавоноидлар йигиндиси микдорини аниқлаш учун спектрофотометрик усули ишлаб чиқилган (Саратов давлат аграр университети, Россия Федерацияси).

Дунёда доривор ўсимликлар асосида янги дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: меъда-ичак ярасини даволашда қўлланиладиган композицион таркибларни танлаш ва улар асосида субстанцияларни олиш, уларнинг сифатини назорат қилишда лабораторияларда аниқ ва сезгир таҳлил усуллари ишлаб чиқиш; фитопрепаратлар таркибидаги биологик фаол моддаларни замонавий инструментал усуллар ёрдамида идентификация қилиш усуллари ишлаб чиқиш; дори воситаларини сифат меъёрларининг безарарлигини тўлиқ қамраб олувчи усуллар ёрдамида аниқлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан доривор ўсимлик хом ашёлари асосида меъда-ичак ярасига қарши дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш ҳамда стандартлаш ишлари олиб борилган.

Дунё микёсида доривор ўсимликлардан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш йўли билан меъда-ичак ярасига қарши дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш, уларнинг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш бўйича Y.T.Tanaka, X.F.Zhu, H.X.Zhang, F.Romano, M.A.Farag, E.Fateh, B.Barrett, R.Bauer, M.A.Bukovsky, R.Cheminat, R.A.Zawatzky, A.Rehman, H.D.Proksch, A.Mutalib, E.Azizini, H.Ley, K.Ficken, J.Jeffrey, K.Nagao, T.A.Khajibayev, R.P.Torres, J.Warren, O.H.Сорокина, Б.В.Бровченко, В.И.Чуешов, А.С.Аммосов, Ю.И.Чистова, С.В.Серкерев, А.И.Церемпилова, О.С.Кухтенко, У.С.Ооржак, Э.Шамилов, П.В.Афанасьева, А.В.Куркиналарнинг илмий тадқиқотларини таъкидлаб ўтиш лозим.

Маҳаллий доривор ўсимлик хом ашёлари асосида яллиғланишга қарши дори препаратлари ҳамда озукавий биологик фаол қўшимчалар ассортиментини кенгайтириш, уларнинг безарарлиги ва фармакологик фаоллигини ўрганиш, яроқлилик муддатини белгилаш бўйича Ҳ.Х.Холматов, Ҳ.М.Комилов, Ф.Ф.Урманова, У.М.Азизов, Ҳ.У.Алиев, Д.Б.Миракилова, Д.К.Пулатова ва Ф.Х.Тўхтаевлар илмий тадқиқот ишларини олиб борганлар.

Мазкур диссертация иши тубулгибаргли бўйимодарон ўсимлиги асосида меъда-ичак ярасига қарши кўп таркибли дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади тубулгибаргли бўймодарон гуллари асосида меъда-ичак ярасига қарши дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалар (БФҚ) таркибини илмий асосланган ҳолда танлаш, олиниш технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тубулгибаргли бўймодарон гуллари асосида фильтр-пакетлардаги дори шаклини ишлаб чиқиш ва тегишли меъёрий ҳужжатларни тасдиқлаш;

фармакологик скрининг усули ёрдамида меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» доривор йигманинг илмий асосланган таркибини танлаб олиш ва технологик кўрсаткичларини ўрганиш;

меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» доривор йигмасидан «Гастрофил» куруқ экстрактини олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

олинган куруқ экстрактдан капсула дори шаклини олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

меъда-ичак ярасига қарши доривор йигма ва ушбу йигмадан олинган куруқ экстракт ва унинг капсула дори шакли сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

меъда-ичак ярасига қарши доривор йигма ва ушбу йигмадан олинган куруқ экстракт ва унинг капсула дори шаклини биологик самарадорлигини клиник олди тадқиқотларда исботлаш;

мазкур дори воситаларини «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» Давлат унитар корхонасида (ДУК) рўйхатдан ўтказиш ва биологик фаол қўшимчаларни тегишли ваколатли ташкилотларда тасдиқлаш учун меъёрий ҳужжатлар лойиҳаларини ишлаб чиқиб, тасдиқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тубулгибаргли бўймодарон гуллари, қизилмия илдизи, тирнокгул гуллари, арслонқуйруқ ўти, меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йигмаси ва ушбу йигма асосида олинган «Гастрофил» куруқ экстракти, «Гастрофил» капсула дори шакли, «Гастрахилл» ва «Liv Protect (Гепа+)» биологик фаол қўшимчалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети маҳаллий доривор ўсимлик хом ашёлари композицияси асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш, фармакологик самарадорлиги ва безарарлигини аниқлаш ҳамда тиббиёт амалиётига татбиқ этиш мақсадида уларга тегишли меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқишни ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни олиб бориш жараёнида замонавий кимёвий, физик-кимёвий, инструментал ва фармакологик таҳлил усуллари қўлланилган. Тадқиқотлар натижаларини статистик таҳлил қилиш жараёнида Вилкинсон-Манн-Уитни U-мезони ва Стъюдент t-мезонлари қўлланилган компьютер дастуридан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тубулгибаргли бўймодарон гулларидаги фильтр-пакетларга қадоқланган дори шакли ишлаб чиқилган;

илк бор маҳаллий доривор ўсимлик хом ашёлари асосида меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йигма таркиби танланган ва стандартланган;

илк бор меъда-ичак ярасига қарши «Гастрофил» субстанцияси таркиби ва олиш технологияси ишлаб чиқилган;

меъда-ичак ярасига қарши субстанция асосида «Гастрофил» капсулаларининг илмий асосланган таркиби ва олиш технологияси ишлаб чиқилган, специфик фаоллиги ва зарарсизлиги аниқланган;

илк бор тубулгибаргли бўймодарон гуллари, арслонқуйруқ ўти, қизилмия илдизи ва тирноқгул гуллари асосида капсула шаклидаги «Гастрахилл» биологик фаол қўшимчаси ҳамда меъда-ичак тизими фаолиятининг функционал ҳолатини яхшилайдиган, гастро- ва гепатопротекторлик хусусиятига эга бўлган капсулаланган «Liv Protect (Гепа+)» биологик фаол қўшимчаси ишлаб чиқилган ҳамда уларнинг зарарсизлиги ва биологик самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

илк бор меъда-ичак ярасига қарши йигма таркибидаги глицирризин кислотаси микдорини ЮССХ усули билан аниқлаш услуги ишлаб чиқилган;

меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йигмаси, «Гастрофил» курук экстракти ва капсулалари ҳамда «Гастрахилл» ва «Liv Protect (Гепа+)» биологик фаол қўшимчаларининг саклаш шароитлари белгиланган ва яроқлилик муддатлари аниқланган;

тубулгибаргли бўймодарон гуллари ҳамда «Гастрофил» курук экстракти, «Гастрахилл» ва «Liv Protect (Гепа+)» биологик фаол қўшимчалари учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий математик, статистик таҳлил усуллари, технологик, физик-кимёвий, фармакогностик, биофармацевтик ва клиникагача бўлган фармакологик изланишлар асосида тасдиқланган. Олиб борилган тадқиқотлар натижалари тажриба-саноат ишлаб чиқариш шароитида апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий доривор ўсимликлар аралашмасидан яллигланишга қарши таъсирга эга курук экстракт олишнинг мўътадил усулини яратиш ва унинг асосида «Гастрофил» дори воситаси ҳамда капсула шаклидаги «Гастрахилл» ва «Liv Protect (Гепа+)» биологик фаол қўшимчалари таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқишни илмий назарий асослари билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Тубулгибаргли бўймодарон гуллари», «Гастрофил» субстанцияси ҳамда «Гастрахилл» ва «Liv Protect (Гепа+)» биологик фаол қўшимчаларига «Nova Pharm» МЧЖ ҚК ва «Abduxoliq Pharm» МЧЖ маҳаллий фармацевтик корхоналари билан ҳамкорликда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилганлиги ва тасдиқланганлиги билан изоҳланади. Уларнинг саноат миқёсида ишлаб чиқарилиши ижтимоий-

иктисодий аҳамиятга эга бўлиб, мамлакатимизга чет элдан олиб кириладиган импорт препаратларни ўрнини босишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тубулгибаргли бўймодарон гуллари асосида меъда-ичак ярасига қарши дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалар технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тубулгибаргли бўймодарон гуллари» доривор ўсимлик хом ашёси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан тиббиётда қўллашга рухсат этилган (ФС 42 Уз-0266-2020). Натижада, меъда-ичак ярасига қарши ва кон тўхтатувчи дори воситасини яратиш имконини берган;

«Гастрофил» курук экстракти учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-18583002-4656-2021) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, №DV/M 03906/09/21). Натижада, меъда-ичак тизимидаги яллигланиш жараёнларини даволашда қўлланиладиган препаратлар учун субстанция ишлаб чиқариш имконини берган;

«Гастрахилл» биологик фаол қўшимчаси учун Техник шартлар тасдиқланган (Ts 28275514-003:2020) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома тасдиқланган (ТИ 28275514-003:2020). Натижада, «Abduxoliq Pharm» МЧЖ корхонасида капсула шаклидаги «Гастрахилл» биологик фаол қўшимча ишлаб чиқариш имконини берган;

«Liv Protect (Гепа+)» биологик фаол қўшимчаси учун Техник шартлар (Ts 18583002-03:2021) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома тасдиқланган (ТИ 18583002-03:2021). Натижада, «Nova Pharm» МЧЖ ҚК корхонасида меъда-ичак фаолиятини меъёрлаштирувчи таъсирга эга капсула шаклидаги «Liv Protect (Гепа+)» биологик фаол қўшимча ишлаб чиқариш имконини берган;

меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йигмасига корхона фармакопея мақоласи лойиҳаси ишлаб чиқилиб, клиник синовдан ўтказиш учун «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан рўйхатга олинган ҳамда Этика қўмитаси томонидан мазкур препаратнинг клиник синовдан ўтказишга рухсат берилган (Этика қўмитасининг 2021 йил 17 апрелдаги 2/10-1505-сон хати). Натижада, меъда-ичак ярасига қарши дори воситасини ишлаб чиқиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 11 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий ишлар, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари

(DSc) асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола (9 та республика ва 1 та хорижий журналларда) чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 7 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 176 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланиб, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, ишнинг мақсади ва вазифалари, тадқиқот объектлари ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган ҳамда тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Меъда-ичак ярасига қарши дори воситалари ва ушбу соҳадаги изланишларнинг ҳозирги кундаги ҳолати**» мавзуси бўлиб, Ўзбекистон Республикасида меъда-ичак ярасига қарши дори воситалари фармацевтика бозорининг ҳозирги кундаги ҳолатини ўрганишга, мамлакатимизда рўйхатга олинган ўсимликлар асосидаги дори воситаларининг таҳлилига, ўсимликлар асосидаги дори воситаларини ишлаб чиқаришга, уларни ишлаб чиқишга илмий-методологик ёндашувни асослашга зарурат борлигига асос бўладиган маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлилига бағишланган. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорини ўрганиш доривор ўсимликлар асосидаги меъда-ичак ярасига қарши дори воситалари турини ва ассортиментини кенгайтириш ҳамда уларни яратиш ва ишлаб чиқариш зарурлиги кўрсатилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида «**Тадқиқотнинг умумий концепциясини асослаш. Тадқиқот материаллари, объектлари ва таҳлил усуллари**»да доривор ўсимлик хом ашёлари, дори субстанциялари, тадқиқотларда ишлатиладиган кимёвий ва фармацевтика таҳлиллари учун асбоб-ускуналар рўйхати акс эттирилган, шунингдек материаллар, усуллар ва тадқиқот объектлари келтирилган.

Учинчи боб «**Тубулғибаргли бўймодарон гуллари дори шаклини ишлаб чиқиш**» да тубулғибаргли бўймодарон гуллариининг 1,5 г фильтр-пакетларга қадоқланган дори шаклини яратиш бўйича олиб борилган изланишлар натижалари келтирилган бўлиб, бунда:

1,5 г фильтр-пакетларга қадоқлаш учун тубулғибаргли бўймодарон гуллари доривор ўсимлик хом ашёси заррачаларининг оптимал майдаланганлик даражаси (1-2 мм) аниқланган;

фильтр-пакетларга қадоқланган, майдаланганлик даражаси 1-2 мм ни ташкил қилган тубулғибаргли бўймодарон гуллари доривор ўсимлик хом ашёси учун оптимал технологияни ишлаб чиқиш, тайёр маҳсулот сифатини башорат қилиш ва меъёрлаштириш мақсадида унинг технологик

хусусиятлари: солиштира оғирлиги - 0,63 г/см³; солиштира зичлиги - 0.48 г/см³; сочилувчанлиги - 0.21 г/см³; ички говаклиги - 0.24 г/см³; говаклиги - 0.56 г/см³; маҳсулот қатламининг эркин ҳажми - 0.66 г/см³ ва сув шимиш коэффициенти - 2.21 мл/г экспериментал усулда аниқланган;

майдаланганлик даражаси 1-2 мм ни ташкил қилган тубулгибаргли бўймодарон гуллари доривор ўсимлик хом ашёси сон кўрсаткичлари аниқланган, товаршунослик ва кимёвий таҳлили ўтказилган, флавоноидлар йигиндисининг миқдори (0,97%) аниқланган, табиий шароитда сақлаш жараёнида яроқлилик муддатини аниқлаш бўйича изланишлар олиб борилган. Яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланган;

олиб борилган изланишлар натижасида «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан «Тубулгибаргли бўймодарон гуллари» доривор ўсимлик хом ашёси учун ФС 42-Уз-0266-2020 фармакопея мақоласи тасдиқланган.

Изланишлар натижалари 1- ва 2-жадвалларда келтирилган.

Диссертациянинг тўртинчи боби **«Меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» доривор йиғмасининг таркибини танлаш, технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш»** га бағишланган.

Фармакологик скрининг усули билан меъда-ичак ярасига қарши доривор йиғманинг оптимал таркиби танланган. Олиб борилган изланишлар натижасида таркибида тубулгибаргли бўймодарон гуллари, қизилмия илдизи ва тирнокгул гуллари 40:40:20 нисбатда сақлаган йиғманинг бошқа таркибли йиғмаларга нисбатан меъда-ичак ярасига қарши фаоллигининг юқорилиги аниқланди.

Дори воситалари ассортиментини кенгайтириш мақсадида меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасини 50 г ангро кадокларда ҳамда 1,5 г фильтр пакетларда ишлаб чиқариш режалаштирилганлиги сабабли уларнинг технологик кўрсаткичлари ўрганиб чиқилди.

Изланишлар натижалари 3-жадвалда келтирилган.

Олинган натижалар йиғма таркибига кирувчи доривор ўсимлик хом ашёларининг майдаланганлик даражаси ортган сари, йиғманинг технологик хусусиятлари оптималлашиши кузатилганлигини кўрсатади. Маҳсулотнинг майдаланганлик даражаси 1-2 мм катталиқда бўлиши 1,5 г фильтр пакетларда ишлаб чиқариш учун оптимал эканлиги аниқланди.

Меъда-ичак ярасига қарши йиғмани стандартлаш. Сон кўрсаткичларини аниқлаш. XI ДФнинг «Йиғмалар» умумий мақоласи ҳамда Дори воситаларининг хавфсизлиги тўғрисидаги умумий техник регламенти талабларига мувофиқ меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасининг сифати ва хавфсизлик мезонларини ишлаб чиқиш учун қуйидаги сон кўрсаткичлари аниқланди:

таъсир этувчи моддаларнинг миқдори; намлик; умумий ва 10% хлорид кислотасида эримайдиган кул миқдори; майдаланганлик ва аралашмалар миқдори.

Майдаланган тубулғибаргли бўймодарон гулларининг товаршунослик ва кимёвий тахлил натижалари

Тайёрланган манзил	Тайёрланган йили (хомашё)	Партия рақами	Тахлил санаси	ТАХЛИЛ НАТИЖАЛАРИ, в %						
				Қуритилганда вазн йўқотиши	Умумий кул миқдори	Флавоноидлар миқдори	Тешикларининг диаметри 2 мм бўлган элакдан ўтмайдиган заррачалар	Тешикларининг ўлчами 0,2 мм бўлган элакдан ўтадиган заррачалар	Органик аралашмалар	Минерал аралашмалар
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Тош. вил. Чимён қ.	Июль 2017 г.	011017	Октябрь 2017 г.	7,4	5,9	0,92	2,8	1,8	0.2	0.3
Тош. вил. Чимён қ.	Июль 2017 г.	021017	Октябрь 2017 г.	7,4	6,2	0,96	2,7	1,4	0.3	0.2
Тош. вил. Чимён қ.	Июль 2017 г.	031017	Октябрь 2017 г.	7,3	5,8	0,94	2,5	1,7	0.1	0.1
Тош. вил. Чимён қ.	Июль 2017 г.	041017	Октябрь 2017 г.	7,5	5,9	0,99	3,0	2,0	0.2	0.1
Тош. вил. Чимён қ.	Июль 2017 г.	051017	Октябрь 2017 г.	7,4	5,8	1,03	2,6	1,6	0.4	0.3

**Майдаланган тубулғибаргли бўймодарон гулларининг табиий шароитда сақлаш жараёнида
турғунлигини ўрганиш натижалари (25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда)**

Тайёрланган вақти	Партия рақами	Қадоқ тури	Товаршўнослик таҳлили								Флавоноидлар миқдори	Сақланиш давомийлиги	НХ талаблари дан четга чиқиши
			Бирламчи таҳлил ва қайта таҳлил саналари	Қуритилганда вазн йўқотиши	Умумий кул миқдори	10% ли хлорид кислотасида эримайдиган кул миқдори	Тешикларининг диаметри 2 мм бўлган элакдан ўтмайдиган заррачалар	Тешикларининг ўлчами 0,2 мм бўлган элакдан ўтадиган заррачалар	Органик қўшимчалар	Минерал қўшимчалар			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Июль 2017	011017	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,4	5,9	0,4	2,8	1,8	0,2	0,3	0,92 0,90 0,86 0,82 0,74	- 1 йил 2 йил 2,5 йил 3 йил	Йўқ Йўқ Йўқ Йўқ 0,06
Июль 2017	021017	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,4	6,2	0,3	2,7	1,4	0,3	0,2	0,96 0,94 0,89 0,83 0,77	- 1 йил 2 йил 2,5 йил 3 йил	Йўқ Йўқ Йўқ Йўқ 0,03
Июль 2017	031017	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,3	5,8	0,5	2,5	1,7	0,1	0,1	0,94 0,91 0,87 0,82 0,78	- 1 йил 2 йил 2,5 йил 3 йил	Йўқ Йўқ Йўқ Йўқ 0,02
Июль 2017	041017	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,5	5,9	0,2	3,0	2,0	0,2	0,1	0,99 0,94 0,89 0,84 0,76	- 1 йил 2 йил 2,5 йил 3 йил	Йўқ Йўқ Йўқ Йўқ 0,04
Июль 2017	051017	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,4	5,8	0,4	2,6	1,6	0,4	0,3	1,03 0,96 0,91 0,85 0,78	- 1 йил 2 йил 2,5 йил 3 йил	Йўқ Йўқ Йўқ Йўқ 0,02

**Меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасининг
технологик кўрсаткичларини ўрганиш натижалари**

№	Технологик кўрсаткичлар	«Ульцерафит» йиғмасининг майдаланганлик даражаси		
		1-2 мм	3-5 мм	5-7 мм
1.	Солиштирама огирлик, г/см ³	1,33±0,08	1,38±0,08	1,45±0,11
2.	Солиштирама зичлик, г/см ³	0,53±0,04	0,58±0,03	0,64±0,05
3.	Сочилувчанлик, г/см ³	0,27±0,03	0,32±0,04	0,38±0,05
4.	Ички говаклик, г/см ³	0,60±0,04	0,57±0,04	0,55±0,03
5.	Говаклилик, г/см ³	0,49±0,03	0,45±0,02	0,40±0,02
6.	Маҳсулот қатламининг эркин ҳажми, г/см ³	0,80±0,05	0,77±0,03	0,73±0,04

Олинган натижалар йиғма таркибига кирувчи доривор ўсимлик хом ашёларининг майдаланганлик даражаси ортган сари, йиғманинг технологик хусусиятлари оптималлашиши кузатилганлигини кўрсатади. Маҳсулотнинг майдаланганлик даражаси 1-2 мм катталиқда бўлиши 1,5 г фильтр пакетларда ишлаб чиқариш учун оптимал эканлиги аниқланди.

Меъда-ичак ярасига қарши йиғмани стандартлаш. Сон кўрсаткичларини аниқлаш. XI ДФнинг «Йиғмалар» умумий мақоласи ҳамда Дори воситаларининг хавфсизлиги тўғрисидаги умумий техник регламенти талабларига мувофиқ меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасининг сифати ва хавфсизлик мезонларини ишлаб чиқиш учун қуйидаги сон кўрсаткичлари аниқланди:

таъсир этувчи моддаларнинг миқдори; намлик; умумий ва 10% хлорид кислотасида эримайдиган кул миқдори; майдаланганлик ва аралашмалар миқдори.

Хусусий фармакопея мақолалари талабларига биноан йиғма таркибига кирувчи ҳар бир доривор ўсимлик хом ашёси ўзининг асосий таъсир этувчи моддаси бўйича стандартланади.

Йиғма таркибига кирувчи доривор ўсимликлар ўзининг таркибида турли хил флавоноидлар сақлашини инобатга олган ҳолда меъда-ичак ярасига қарши йиғмани стандартлашда йиғма таркибидаги флавоноидлар йиғиндиси миқдори бўйича стандартлаш мақсадга мувофиқ деб ҳисобладик.

Йиғма таркибидаги флавоноидлар йиғиндиси миқдорини аниқлаш учун XI ДФ да келтирилган флавоноид агликонлари йиғиндиси миқдори бўйича (кислотали гидролиздан сўнг) кверцетиннинг алюминий хлорид билан комплекс бирикмаси ҳосил бўлишига асосланган спектрофотометрик усул билан аниқлаш услубидан фойдаланилди.

Изланишлар натижаси меъда-ичак ярасига қарши йиғма таркибида флавоноидлар йиғиндиси миқдори 0,81-0,94 % ташкил қилишини кўрсатди.

Миқдорий таҳлил натижаларига кўра ҳамда йиғма таркибига кирувчи мазкур доривор ўсимликлар ўсадиган иқлимий ва географик шароитларини

инобатга олган холда йигма таркибидаги флавоноидлар йиғиндиси микдорининг куйи чегараси 0,6% дан кам бўлмаслиги белгиланди.

Йигма учун юқорида қайд этилган бошқа сон кўрсаткичлар XI ДФ ва хусусий мақолаларда келтирилган услублар асосида аниқланди.

Товаршунослик ва кимёвий таҳлил натижалари асосида меъда-ичак ярасига қарши йигманинг сифатини меъёрлаштирадиган сон кўрсаткичлари мезони аниқланди (4-жадв.).

4-жадвал

Меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасининг сон кўрсаткичлари

№	Сон курсаткичларининг номи	50 г ангро кадоқлардаги йигма учун, %	Фильтр-пакетлардаги йигма учун, %
1.	Флавоноидлар йиғиндисининг кверцетин бўйича микдори	0,6дан кам эмас	0,6дан кам эмас
2.	Намлик	14 дан кўп эмас	14 дан кўп эмас
3.	Умумий кул микдори	9 дан кўп эмас	9 дан кўп эмас
4.	10% хлорид кислотасида эримайдиган кул микдори	2 дан кўп эмас	2 дан кўп эмас
5.	Хом ашё табиий рангини ўзгартирган заррачалар микдори	2 дан кўп эмас	-
6.	Тешикларининг диаметри 7 мм бўлган элакдан ўтмайдиган заррачалар микд.	3 дан кўп эмас	-
7.	Тешикларининг диаметри 2 мм бўлган элакдан ўтмайдиган заррачалар микд.	-	10 дан кўп эмас
8.	Тешикларининг ўлчами 0,2 мм бўлган элакдан ўтадиган заррачалар микд.	5 дан кўп эмас	5 дан кўп эмас
9.	Органик аралашмалар	1,0 дан кўп эмас	1,0 дан кўп эмас
10.	Минерал аралашмалар	0,5 дан кўп эмас	0,5 дан кўп эмас

Меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмаси компонентларининг анатомик-диагностик белгиларини аниқлаш. Йигма компонентларининг анатомик-диагностик белгиларини аниқлаш мақсадида меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасидан тайёрланган препаратни микроскоп остида назоратдан ўтказилди (1-расм).

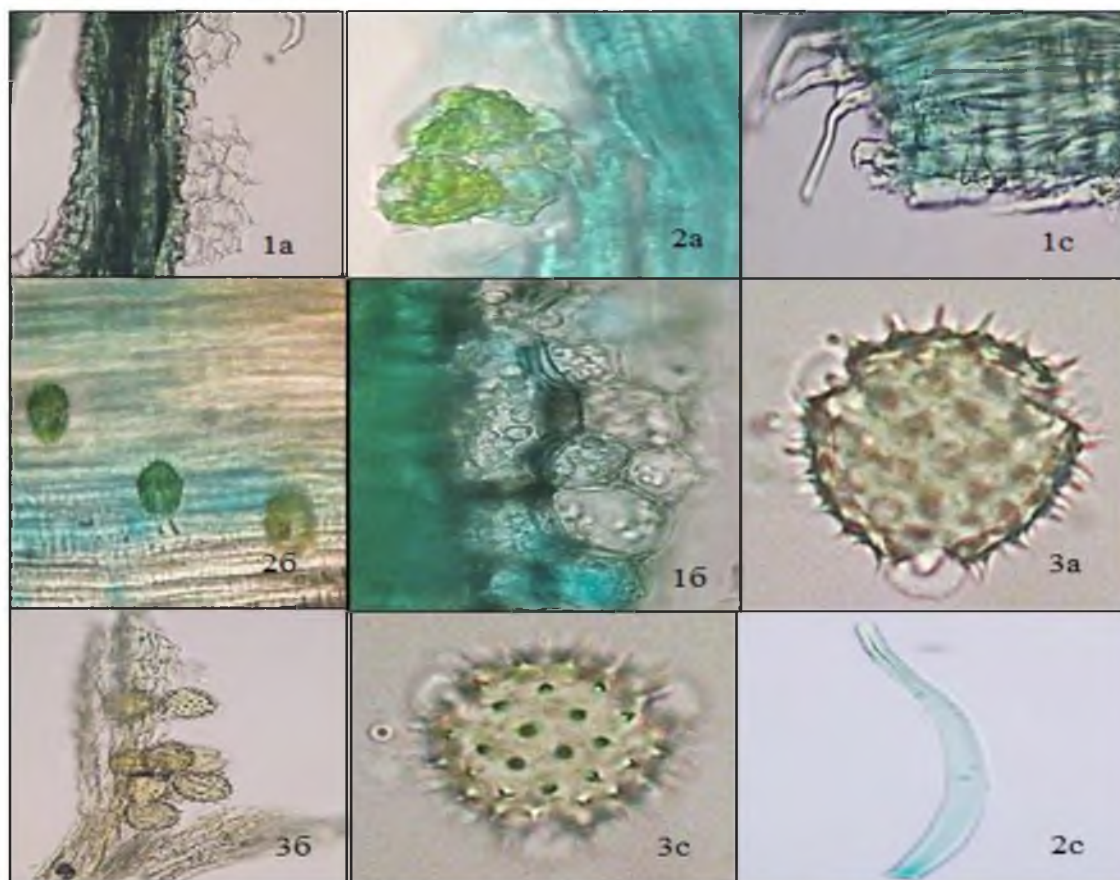
Бунда йигма таркибига кирувчи ҳар бир ўсимлик учун хос бўлган характерли элементлар аниқланди:

- тубулгибаргли бўймодарон гуллари учун хос бўлган бурма ва папилляр эпидермал хужайраларнинг бўлаклари, эфир мойли безчалар, оддий, бир хужайрали тукчалар ва гул чанги;

- қизилмия илдизи учун хос бўлган призматик кристаллардан ташкил топган кристалл қобикли толалар бўлаклари ва крахмал доначалари сақлаган паренхима хужайралари;

- тирноқгул гуллари учун хос бўлган безчали туклар, устицалар, эпидермис бурма деворлари бўлаклари, папилляр эпидерма, бир хужайрали

тукчалар, паренхима хужайралари ва гул чанги (тиканли экзиnasi ва учта тешикчаси бўлган думалок чанг доначалари).



1-расм. Меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» доривор йигмаси кукунининг микроскопияси. *1-қизилмия илдизи*: 1а-крахмал доначалар сақлаган паренхима хужайралари; 1б-призматик кристаллардан ташкил топган кристалл қобикли толалар; 1с-тўқималар; *2-тубулгибаргли бўймодарон гуллари*: 2 а-эфир мойли безчалар; 2 б-гул чанги; 2 с-бир хужайрали тукчалар; *3-тирноқсул гуллари*: 3а, 3 с- тиканли экзиnasi ва учта тешикчаси бўлган думалок чанг доначалари, 3 б-гул тухумдони эпидермиси бўлакчаси

Олиб борилган изланишлар натижасида «Ульцерафит» меъда-ичак ярасига қарши доривор йигма таркибига кирувчи доривор ўсимлик хом ашёлари: қизилмия илдизи, тубулгибаргли бўймодарон гуллари ва тирноқсул гуллари чинлигини исботлаш учун зарур бўлган анотомик-диагностик белгилари аниқланди.

Меъда-ичак ярасига қарши йигманинг яроқлилик муддатини аниқлаш бўйича изланишлар. Меъда-ичак ярасига қарши йигма 6, 12, 18, 24 ва 30 ой мобайнида сақланганда ушбу йигманинг асосий кўрсаткичлари меъерий хужжатлар талабларига жавоб бериши аниқланган. Сақлашнинг 36 ойида мазкур йигма таркибидаги флавоноидлар йигиндиси миқдори кўрсаткичи бўйича меъерий хужжатлар талабларига жавоб бермаслиги аниқланди (флавоноидлар йигиндиси миқдори 0,56-0,59% ташкил қилди). Яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

Изланишлар натижалари 5-жадвалда келтирилган.

Меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасининг табиий шароитда сақлаш жараёнида турғунлигини ўрганиш натижалари (25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда)

Партия рақами	Қадоқ тури	Товаршунослик таҳлили								Флавоноидлар миқдори	Сақланиш давомийлиги	НХ талаблари дан четга чиқиши		
		Бирламчи таҳлил ва қайта таҳлил саналари	Қуритилганда вазн йўқотиши	Умумий кул миқдори	10% ли хлорид кислотасида эримайдиган кул миқдори	Тешикларининг диаметри 2 мм бўлган элакдан ўтмайдиган заррачалар	Тешикларининг ўлчами 0,2 мм бўлган элакдан ўтадиган заррачалар	Органик аралашмалар	Минерал аралашмалар					
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
010217	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.02.2017	8,4	7,9	1,1	0,9	1,0	0,5	0,4	0,92	-	Йўқ		
		12.02.2018								0,83			1 йил	Йўқ
		12.02.2019								0,71			2 йил	Йўқ
		12.08.2019								0,65			2,5 йил	Йўқ
		12.02.2020								0,59			3 йил	0,01
020217	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.02.2017	8,5	8,2	1,3	1,0	1,5	0,4	0,2	0,89	-	Йўқ		
		12.02.2018								0,81			1 йил	Йўқ
		12.02.2019								0,72			2 йил	Йўқ
		12.08.2019								0,63			2,5 йил	Йўқ
		12.02.2020								0,58			3 йил	0,02
030217	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.02.2017	8,3	7,5	1,0	1,0	0,8	0,6	0,3	0,87	-	Йўқ		
		12.02.2018								0,80			1 йил	Йўқ
		12.02.2019								0,71			2 йил	Йўқ
		12.08.2019								0,64			2,5 йил	Йўқ
		12.02.2020								0,57			3 йил	0,03
040217	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.02.2017	8,4	7,8	1,2	0,8	1,2	0,5	0,1	0,91	-	Йўқ		
		12.02.2018								0,82			1 йил	Йўқ
		12.02.2019								0,73			2 йил	Йўқ
		12.08.2019								0,67			2,5 йил	Йўқ
		12.02.2020								0,59			3 йил	0,01
050217	Фильтр-пакетларда 1,5 г дан	12.02.2017	8,4	7,8	1,2	1,0	0,7	0,5	0,3	0,88	-	Йўқ		
		12.02.2018								0,81			1 йил	Йўқ
		12.02.2019								0,74			2 йил	Йўқ
		12.08.2019								0,63			2,5 йил	Йўқ
		12.02.2020								0,56			3 йил	0,04

Диссертациянинг бешинчи боби «Ульцерафит» меъда-ичак ярасига қарши йиғма асосида “Гастрофил” қуруқ экстрактини олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлашга багишланган.

Қуруқ экстрактни олиш учун бошлангич хом ашё сифатида таркибида қўйидаги доривор ўсимлик хом ашёларини сақлаган меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасидан фойдаланилди:

Тубулгибаргли бўймодарон гуллари (Flores Achilleae filipendulinae) (ФС 42 Уз-0266-2020)	40 қисм
Қизилмия илдизлари (Radicis Glycyrrhizae glabra) (ФС 42 Уз-0280-2017)	40 қисм
Тирнокгул гуллари (Flores Calendulae) (ФСП 42 Уз-20900059-1684-2017)	20 қисм

Меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасидан «Гастрофил» қуруқ экстрактини олиш учун экстрагентни танлаш. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра доривор ўсимлик хом ашёларидан флавоноидларни ажратиб олиш учун муътадил экстрагентлардан бири сифатида 70% этанол ҳисобланади. Лекин доривор йиғма таркибида глицирризин кислотаси сақлаган қизилмия илдизлари борлигини инобатга олган ҳолда доривор ўсимлик хом ашёсидан биологик фаол моддаларнинг ажралиб чиқиш миқдорига экстрагентнинг турли хил концентрациялари таъсирини ўрганиш зарурияти тугилди. Доривор ўсимлик хом ашёлари таркибидаги балласт моддалар (полисахаридлар, қатронлар ва бошқалар) асосан сувли ёки этил спиртнинг 40% гача бўлган спиртли ажратмаларига ажралиб чиқишини инобатга олган ҳолда 5 турдаги экстрагент таркиби танлаб олинди (6-жадв.).

6-жадвал

Меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йиғмасидан таъсир этувчи моддаларнинг ажралиб чиқиш концентрациясига экстрагент табиатининг таъсири

№	Экстрагент	Флавоноидлар йиғиндиси миқдори, %	Глицирризин кислотаси миқдори, %	Қуруқ экстракт миқдори, %
1.	50% этанол	1,94 ±0,08	7,04 ±0,25	18,2 ±0,76
2.	60% этанол	2,14 ±0,12	7,01 ±0,23	19,3 ±0,87
3.	70% этанол	2,28 ±0,09	6,92 ±0,21	20,4 ±0,84
4.	80% этанол	2,11 ±0,13	6,79 ±0,22	20,2 ±0,89
5.	90% этанол	2,09 ±0,14	6,34 ±0,24	20,2 ±0,96

Изланишлар натижаси таҳлили меъда-ичак ярасига қарши йиғмадан флавоноидлар йиғиндисини экстракция қилиш учун муътадил экстрагент сифатида 70% этанол қўлланилиши мақсадга мувофиқ эканлиги аниқланди.

Доривор ўсимлик хом ашёлари заррачалари ўлчамининг экстракция жараёни самарадорлигига таъсирини ўрганиш. Адабиётлардан маълумки, доривор ўсимлик хом ашёсидан таъсир этувчи моддаларни ажралиб чиқиши хом ашё заррачаларининг майдаланганлик даражасига боғлиқ. Доривор ўсимлик хом ашёсидан биологик фаол моддаларни экстракция қилиш самарадорлигига хом ашё зарралари ўлчамининг таъсири ўрганилди.

Изланишлар натижалари 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвал

Доривор ўсимлик хом ашёлари майдаланганлик даражасининг экстракция жараёни самарадорлигига таъсирини ўрганиш натижалари

№	Доривор ўсимлик хом ашёсининг майдаланганлик даражаси	Флавоноидлар йиғиндиси миқдори, %	Глицирризин кислотаси миқдори, %	Курук экстракт миқдори, %
1.	1-2 мм	2,28±0,09	7,06 ±0,25	21,4±0,84
2.	3-5 мм	2,04±0,08	6,92±0,23	18,7±0,76
3.	5-7 мм	1,78±0,09	6,78 ±0,22	17,3±0,68
4.	7-10 мм	1,58±0,07	5,31 ±0,21	15,6±0,73

Олиб борилган тадқиқотлар натижаси меъда-ичак ярасига қарши йигмадан флавоноидлар йиғиндисини экстракция қилиш учун доривор ўсимлик хом ашёси зарраларининг 1-2 мм катталиги муътадил эканлигини исботлади.

«Гастрофил» қуруқ экстрактини олиш технологиясини ишлаб чиқиш. Ишлаб чиқариш жараёни самарадорлигини ошириш ва харажатларни камайтириш мақсадида, экстракция жараёни «Balzam» МЧЖ корхонасида ўрнатилган «Ruian Xuanli Mashinery Tank» («Ruian Xuanli Mashinery Co, Ltd.» маҳсулоти, Хитой) экстракторида замонавий циркуляцион усулида олиб борилди.

Экстракция жараёни икки мартаба, бир хил шароитда, перколяция усулида, экстрагент сифатида 70%ли этанолда, 50°C ҳароратда, 1 соат мобайнида, экстракцион массани доимий аралаштириб туриб, ультратовушни қўллаган ҳолда (10 дақиқа давомида) олиб борилди.

Олинган суюқ экстракт «LPG-15 High Speed Spray Dryer» (Jiangsu Wanji Drying Engineering Co., Ltd., маҳсулоти, Хитой) русумли пуркагичли қуритиш мосламасида вакуум шароитида, 60°C ҳароратда қуритилди.

Олинган қуруқ экстракт миқдори 21,4%ни ташкил қилди. Флавоноидлар йиғиндиси миқдори 2,18-2,37%, глицирризин кислотаси миқдори 7,06 ±0,25ни ташкил қилди.

Тадқиқот натижалари 8-жадвалда келтирилган.

**«Гастрофил» куруқ экстракти таркибидаги флавоноидлар йиғиндиси
ва глицирризин кислотаси миқдорини аниқлаш натижалари**

№	Тортма, г	Флавоноидлар йиғиндиси миқдори, %	Глицирризин кислотаси миқдори, %
1.	0,4112	2,18±1,02%	7,03 ±0,22
2.	0,3978	2,28±1,07%	7,06 ±0,25
3.	0,4271	2,34±1,04%	7,09 ±0,26
4.	0,3963	2,23±1,07%	7,04 ±0,21
5.	0,3845	2,37±1,09%	7,08 ±0,24
Ўртача кўрсаткич		2,28±0,09%	7,06 ±0,25

Куруқ экстрактни стандартлаш. Олинган куруқ экстракт кўйида келтирилган мезонлар асосида стандартланди: сапонинлар, глицирризин кислотаси, флавоноидлар ва каротиноидлар учун ҳос бўлган сифат реакциялари бўйича; намлик, оғир металллар миқдори, микробиологик тозалиги, флавоноидлар йиғиндиси миқдорини аниқлаш бўйича.

Олиб борилган изланишлар натижаси олинган куруқ экстрактнинг ушбу дори воситасига кўйилган меъёрий ҳужжатлар талабларига жавоб беришини кўрсатди.

Куруқ экстрактнинг барқарорлиги табиий шароитда сақлаш жараёнида ўрганилди.

Табиий шароитда герметик қадокларда 6, 12, 18, 24 ва 30 ой мобайнида сақланган куруқ экстрактнинг асосий кўрсаткичлари деярли ўзгаришга учрамади ва меъёрий ҳужжат талабларига жавоб берди.

Сақлашнинг 36чи ойида (3 йил) ўрганилаётган куруқ экстрактнинг намлик кўрсаткичи (ушбу кўрсаткич 5,04-5,08% оралигида бўлган, меъёрий ҳужжат талаблари бўйича 5 % ошмаслиги керак) ва флавоноидлар йиғиндиси (ушбу кўрсаткич 1,92-1,96% оралигида бўлган, меъёрий ҳужжат талаблари бўйича 2 % ошмаслиги керак) миқдори кўрсаткичлари бўйича талабга жавоб бермади. Яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

Диссертациянинг олтинчи бобида **«Гастрофил» капсулаларини олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича олиб борилган изланишлар** натижалари келтирилган.

9-жадвалда келтирилган маълумотлар ушбу куруқ экстракт ўзининг гигроскопиклик хусусияти, сочилувчанлиги ва табиий оғиш бурчаги кўрсаткичлари бўйича капсула массасини олиш учун қўлланиладиган куруқ экстрактларга кўйиладиган талабларга жавоб бермаслиги аниқланди.

Олинган натижалар ижобий бўлмаганлиги сабабли, изланишларимиз мақсади «Гастрофил» капсулаларига мукамал капсула массасини олиш учун ёрдамчи моддаларнинг мўътадил нисбатини танлаш зарурати туғилди.

«Гастрофил» курук экстрактининг технологик хусусиятлари

№	Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	«Гастрофил» курук экстракти
1.	Ранги		Оч жигаррангдан жигаррангача
2.	Ҳиди		Ўзига ҳос кўчсиз
3.	Ташқи кўриниши		Аморф порошок
4.	Фракцион таркиб: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 160 мкм -160 мкм	%	60,39 20,15 11,75 5,25 2,45
5.	Сочилувчанлик	г/с	Йўқ
6.	Сочилувчан зичлик	г/см ³	0,43±0,04
7.	Силкитгандан сўнг сочилувчан зичлик	г/см ³	0,64±0,03
8.	Табиий огиш бурчаги	град.	64,2±0,03
9.	Қолдиқ намлик	100°С, %	4,86±0,02
10.	Флавоноидлар йигиндиси миқдори	%	2.28
11.	Глицирризин кислотаси миқдори	%	7,06

10–жадвалда «Гастрофил» капсулалари учун ёрдамчи моддаларнинг турли нисбатдаги композицияси келтирилган.

Ёрдамчи моддаларнинг турли нисбати асосида «Гастрофил» капсулалари композициялари таркиби

№	Таъсир этувчи ва ёрдамчи моддаларнинг номланиши	Таъсир этувчи ва ёрдамчи моддаларнинг миқдори				
		таркиб 1	таркиб 2	таркиб 3	таркиб 4	таркиб 5
1.	Курук экстракт	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг
2.	Микрокристаллик целлюлоза	-	50 мг	100 мг	75 мг	75 мг
3.	Картошка крахмали	50 мг	-	-	-	25 мг
4.	Маккажўхори крахмали	-	25 мг	-	25 мг	-
5.	Лактоза	50 мг	25 мг	-	-	-
6.	Крахмал натрий гликоляти	17 мг	15 мг	13 мг	11 мг	9 мг
7.	Коллоид кремний диоксид	2 мг	2 мг	2 мг	2 мг	2 мг
8.	Магний стеарат	1 мг	3 мг	5 мг	7 мг	9 мг
9.	Ўртача оғирлик	420 мг	420 мг	420 мг	420 мг	420 мг

Навбатдаги изланишларда юқорида келтирилган таркибларни технологик хусусиятлари: фракцион таркиб, сочилувчанлик, сочилувчан зичлик, силкитгандан сўнг сочилувчан зичлик, табиий огиш бурчаги, қолдик намлик, капсулаларнинг парчаланиши ва эрувчанлиги ўрганилди.

Олиб борилган изланишлар натижалари 11-жадвалда келтирилган.
11-жадвал

**«Гастрофил» капсулалари композицияларининг
технологик хусусиятлари**

№	Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Кўрсаткичлар				
		таркиб 1	таркиб 2	Таркиб3	таркиб 4	таркиб 5
1.	Фракционн таркиб: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 160 мкм -160 мкм	59,8 20,1 11,4 6,5 2,2.	58,9 20,2 11,8 6,4 2,7	58,4 19,9 11,6 6,4 3,7	58,1 19,8 11,6 6,3 4,2	57,8 19,6 11,5 6,2 4,9
2.	Сочилувчанлик, г/с	2,7±0,8	4,3±1,4	7,5±1,5	7,2±1,2	7,1±1,1
3.	Сочилувчан зичлик, г/см ³	0,37	0,44	0,54	0,48	0,46
4.	Силкитгандан сўнг сочилувчан зичлик, г/см ³	0,57	0,65	0,74	0,71	0,69
5.	Табиий огиш бурчаги, град.	56	43	38	41	43
6.	Қолдик намлик, %	5,4±0,03	4,8±0,05	3,2±0,03	3,4±0,04	3,4±0,03
7.	Парчаланиши, дак.	18,40	17,50	15,30	16,10	16,15
8.	Эрувчанлиги, %	82,4	86,8	87,4	87,1	83,9
9.	Флавоноидлар йигиндиси микдори, мг	6,85 мг	6,85 мг	6,85 мг	6,85 мг	6,85 мг

11-жадвалда келтирилган маълумотлар ёрдамчи моддалар микдори ўрганилаётган аралашманинг технологик кўрсаткичларига турлича таъсир этишини кўрсатди.

«Гастрофил» капсулаларини олиш учун технологик кўрсаткичлари энг яхши кийматга эга бўлган таркиб 3 энг мўътадил таркиб сифатида танлаб олинди. Изланишлар давомида «Гастрофил» капсулалари таркибида флавоноидлар йигиндисининг микдори аниқланди.

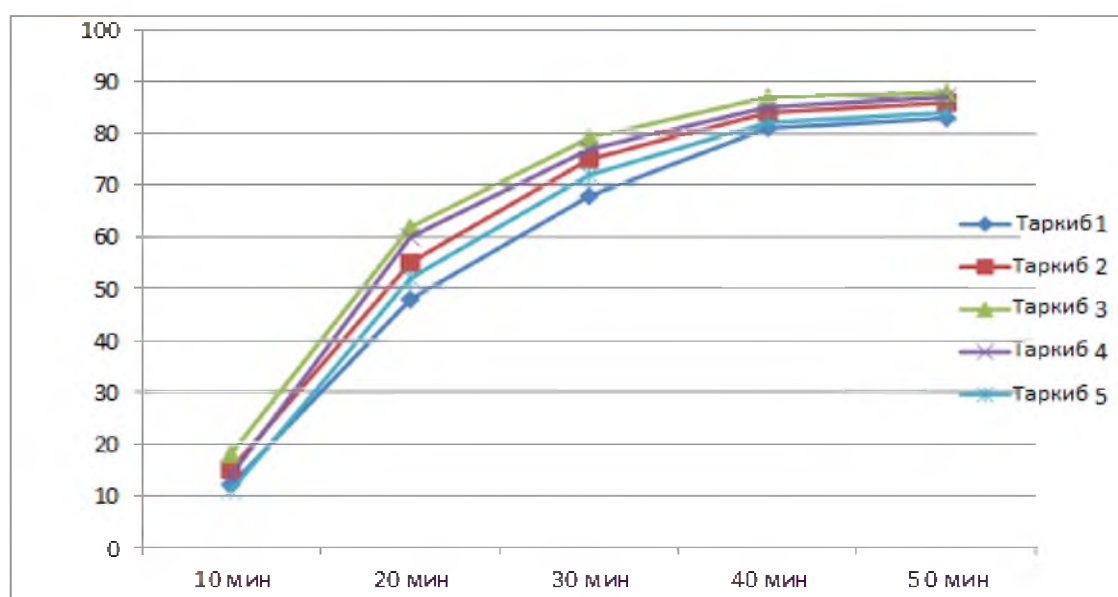
Изланишлар натижалари 12-жадвалда келтирилган.

12-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра 1 капсула таркибида флавоноидлар йигиндисининг ўртача микдори 1,63±1,05% (6,85 мг/капс) ни ташкил этган.

**«Гастрофил» капсулалари таркибида флавоноидлар йиғиндисининг
миқдорини аниқлаш натижалари**

№	Тортма, г	Ютиш коэффициенти	Флавоноидлар йиғиндисининг миқдори
1.	0,4371	0,419	1,63±1,03%
2.	0,4219	0,417	1,68±1,07%
3.	0,4134	0,381	1,57±1,04%
4.	0,4474	0,432	1,66±1,01%
5.	0,4168	0,395	1,61±1,03%
Ўртача кўрсаткич			1,63±1,05% (6,85 мг/капс)

Изланишларнинг навбатдаги босқичида капсулаларнинг эриш жараёни ўрганилди. Меъёрий хужжат талабларига кўра 45 дақиқа давомида желатина капсулаларининг эриш жараёни кузатилганда эритмага капсула таркибидаги таъсир этувчи моддаларнинг 75% дан кам бўлмаган миқдори ўтган бўлиши керак. Олинган натижаларни солиштириш учун изланишлар барча таркиб намуналарида ўтказилди (2-расм).



2-расм. «Гастрофил» капсулаларидан флавоноидлар йиғиндисини ажралиб чиқиш динамикаси

Олиб борилган изланишлар асосида таркиб 3 композицияси «Гастрофил» капсулларини ишлаб чиқиш учун оптимал деб ҳисоблаймиз.

Шундай қилиб ёрдамчи моддалар сифатида микрокристаллик целлюлоза, крахмал натрий гликоляти, сувсиз коллоид кремний диоксида ва магний стеарат 100 мг, 13,00 мг, 2,00 мг ва 5,00 мг миқдорда қўшилганда ўрганилаётган композициянинг технологик кўрсаткичлари оптималлашган. Натижада таркибида қуруқ экстракт сақлаган «Гастрофил» капсулаларини саноат миқёсида ишлаб чиқаришга эришилади ҳамда парчаланиш кўрсаткичи (30 дақиқадан ошмаслиги керак) бўйича меъёрий хужжат талабларига жавоб берадиган капсула яратишга эришилади.

Бир капсула учун таркиб:

«Гастрофил» курук экстракти 300 мг
(ФСП 42-Уз-18583002-4656-2021)

Ёрдамчи моддалар:

Микрокристаллик целлюлоза 100 мг
Крахмал натрий гликоляти 13 мг
Сувсиз коллоид кремний
диоксиди 2 мг
Магний стеарат 5 мг

«Гастрофил» капсулаларини стандартлаш. Олинган «Гастрофил» капсуллари кўйидаги мезонлар асосида стандартланди: сифат реакциялари (сапонинлар, глицирризин кислотаси, флавоноидлар ва каротиноидларга); парчаланиш; эриш; капсула таркибининг ўртача огирлиги ва ўртача огирликдан огиши; микробиологик тозалик, флавоноидлар йиғиндисининг миқдори.

Изланишлар натижалари асосида олинган капсулаларнинг мазкур дори шаклига кўйилган меъерий хужжатлар талабларига жавоб бериши аниқлади.

Табиий шароитларда турли кадоқларда сақланган «Гастрофил» капсулаларининг асосий кўрсаткичлари 6, 12, 18, 24 ва 30 ой мобайнида деярли ўзгаришга учрамади ва меъерий хужжат талабларига жавоб берди.

Сақлашнинг 36-чи ойида (3 йил) ўрганилаётган «Гастрофил» капсулаларидаги флавоноидлар йиғиндисининг миқдори кўрсаткичи бўйича меъерий хужжат талабларига жавоб бермаслиги аниқланди.

«Гастрофил» капсулаларининг яроқлилиқ муддати 2 йил деб белгиланди.

Диссертациянинг еттинчи бобида «Гастрахилл» ва «Liv Protect (Гепа+)» биологик фаол кўшимчалари капсулалари технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича изланишлар натижалари келтирилган.

БФҚ «Гастрахилл» капсулаларини ишлаб чиқиш учун дастлаб кўйида келтирилган доривор ўсимлик хом ашёларидан 1:4:3:2 нисбатда курук экстракт олинди: арселонкўйруқ ўти, қизилмия илдизи, тубулгибаргли бўймодарон гуллари ва тирноқгул гуллари.

Олинган курук экстрактнинг технологик кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, ушбу экстрактнинг сочилувчанлик хусусиятининг пастлиги, табиий огиш бурчагининг юқори кўрсаткичга эгалиги ва намлик ютиш хусусиятларининг қониқарсиз эканлиги аниқланди (13-жадвал).

14-жадвалда БФҚ «Гастрахилл» капсуласи таркибига кирувчи турли хил нисбатдаги ёрдамчи моддалар сақлаган композицион таркиблар келтирилган.

Келтирилган композицияларнинг технологик хусусиятлари: фракцион таркиб, сочилувчанлик, сочилувчан зичлик, силкитгандан кейин сочилувчан зичлик, табиий огиш бурчаги, қолдиқ намлик ва капсулаларнинг парчаланиши ўрганилди. Изланишлар натижалари 15 жадвалда келтирилган.

БФҚ «Гастрэхилл» курук экстрактининг технологик хусусиятлари

№	Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	«Гастрэхилл» курук экстракти
1.	Ранги		Оч жигаррангдан жигаррангача
2.	Ҳиди		Ўзига хос кўчсиз
3.	Ташқи кўриниши		Аморф порошок
4.	Фракцион таркиб: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 160 мкм -160 мкм	%	54,21 22,15 16,42 4,34 2,88
5.	Сочилувчанлик, г/с	г/с	Йўқ
6.	Сочилувчан зичлик, г/см ³	г/см ³	0,48±0,04
7.	Силкитгандан кейин сочилувчан зичлик, г/см ³	г/см ³	0,61±0,03
8.	Табиий огиш бурчаги, град.	град.	67,2±0,03
9.	Қолдиқ намлик, %	100°С, %	6,74±0,02
10.	Флавоноидлар йиғиндиси миқдори, %	%	2,03%

БФҚ «Гастрэхилл» капсуласи таркибига кирувчи ёрдамчи моддалар сақлаган композицион таркиблар

№	Таъсир этувчи ва ёрдамчи моддаларнинг номланиши	Таъсир этувчи ва ёрдамчи моддаларнинг миқдори		
		таркиб 1	таркиб 2	таркиб 3
1.	Курук экстракт	200 мг	200 мг	200 мг
2.	Мальтодекстрин	80 мг	120 мг	100 мг
3.	Картошка крахмали	-	26,5 мг	25 мг
4.	Маккажухори крахмали	25 мг	-	-
5.	Лактоза	44 мг	-	22 мг
6.	Магний стеарат	1 мг	3,5 мг	3 мг
7.	Ўртача оғирлик	350 мг	350 мг	350 мг

14 ва 15 жадвалларда келтирилган маълумотлар ёрдамчи моддаларнинг турли нисбат ва миқдорлари ўрганилаётган капсула композициясининг сочилувчанлик ва оқувчанлик кўрсаткичларига турлича таъсир этганлигини кўрсатади. Энг яхши технологик кўрсаткичлар таркиб 2да кузатилганлиги сабабли ушбу таркиб БФҚ «Гастрэхилл» капсулаларини олиш учун оптимал таркиб сифатида танлаб олинди.

БФҚ «Гастрэхилл» композицияларининг технологик хусусиятлари

№	Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Кўрсаткичлар		
		таркиб 1	таркиб 2	таркиб 3
1.	Фракционн таркиб:			
	-1000 мкм + 500 мкм	48,7	48,5	48,4
	-500 мкм + 250 мкм	17,2	16,4	17,8
	-250 мкм + 200 мкм	11,8	11,2	11,5
	-200 мкм + 160 мкм	9,7	11,4	10,7
	-160 мкм	12,6	12,5	11,6
2.	Сочилувчанлик, г/с	6,3±1,2	7,6±1,5	7,2±1,2
3.	Сочилувчан зичлик, г/см ³	0,54	0,59	0,48
4.	Силкитгандан кейин сочилувчан зичлик, г/см ³	0,69	0,75	0,71
5.	Табиий огиш бурчаги, град.	39	36	38
6.	Қолдиқ намлик, %	3,8±0,05	3,5±0,03	4,4±0,04
7.	Парчаланиши, дак.	22,30	21,40	23,10
8.	Флавоноидлар йиг. микдори, мг	4,06 мг	4,06 мг	4,06 мг

1 дона капсула учун таркиб:

Қурук экстракт 200 мг

Қўшимча моддалар:

Мальтодекстрин 120 мг

Картошка крахмали 26,5 мг

Магния стеарат 3,5 мг

Ўртача оғирлик 350 мг

Шундай қилиб ёрдамчи моддалар сифатида мальтодекстрин, картошка крахмали ва магний стеарат 120 мг, 26,5 мг ва 3,5 мг микдорда қўлланилганда ўрганилаётган композициянинг технологик кўрсаткичлари муътадиллашган, натижада БФҚ «Гастрэхилл» капсулаларини саноат миқёсида ишлаб чиқаришга эришишга муваффақ бўлинади.

Табиий шароитларда турли қадокларда сақланган БФҚ «Гастрэхилл» капсулаларининг асосий кўрсаткичлари 6, 12, 18, 24 ва 30 ой мобайнида деярли ўзгаришга учрамади ва меъерий хужжат талабларига жавоб берди.

Сақлашнинг 36-чи ойида (3 йил) ўрганилаётган БФҚ «Гастрэхилл» капсулаларидаги флавоноидлар йигиндисининг микдори кўрсаткичи бўйича меъерий хужжат талабларига жавоб бермаслиги аниқланди.

БФҚ «Гастрофил» капсулаларининг яроклилик муддати 2 йил деб белгиланди.

Навбатдаги изланишлар таркибида меъда-ичак тракти фаолиятига ижобий таъсир кўрсатиш хусусиятига эга ўсимликлар сақлаган БФҚ «Liv Protect (Гепа+)» капсулалари технологиясини ишлаб чиқишга бағишланди.

БФҚ «Liv Protect (Гепа+)» ни стандартлаш ва тургунлигини ўрганиш бўйича олиб борилган изланишлар натижасида капсулаларининг яроклилик муддати 2 йил деб белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Тубулгибаргли бўймодарон гулларининг 1,5 г фильтр-пакетлардаги дори шакли ишлаб чиқилган. Олиб борилган изланишлар натижасига кўра «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан «Тубулгибаргли бўймодарон гуллари» доривор ўсимлик хом ашёси учун ФС 42-Уз-0266-2020 Фармакопея мақоласи тасдиқланган.

2. Меъда-ичак ярасига қарши «Ульцерафит» йигмасининг илмий асосланган таркиби танланган ва стандартланган, уни сақлаш шароитлари ва яроклилик муддатлари белгиланган.

3. «Nova Pharm» МЧЖ ҚК билан ҳамкорликда «Ульцерафит» йигмасидан замонавий циркуляцион усулда «Гастрофил» қуруқ экстракти технологияси ишлаб чиқилган. Ишлаб чиқилган қуруқ экстракт учун «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУКнинг Фармакопея кўмитаси томонидан ФСП 42-Уз-18583002-4656-2021 Корхона фармакопея мақоласи (КФМ) тасдиқланган ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома № DV/M 03906/09/21).

4. Фармако-технологик изланишлар асосида «Гастрофил» капсулаларининг таркиби ва олиш технологияси ишлаб чиқилган, стандартлаш бўйича изланишлар олиб борилган, табиий усулда сақлаш жараёнида яроклилик муддати ва шароитлари белгиланган.

5. Илмий изланишлар натижалари бўйича «Гастрахилл» капсула шаклидаги биологик фаол қўшимчага «Узстандарт» Агентлиги томонидан Техник шартлар (Ts 2827514-003:2020) ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги санитария-эпидемиология назорати Маркази томонидан ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 2827514-003:2020) тасдиқланган.

6. Биологик фаол қўшимча «Liv Protect (Геп+))» капсулаларининг таркиби ва олиниш технологияси ишлаб чиқилиб, «Узстандарт» Агентлиги томонидан Техник шартлар (Ts 18583002-03:2021) ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги санитария-эпидемиология назорати Маркази томонидан ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 18583002-03:2021) тасдиқланган.

7. «Гербофарм» ХК билан ҳамкорликда «Ульцерафит» меъда-ичак ярасига қарши йигмасига Корхона фармакопея мақоласи (КФМ) лойиҳаси ишлаб чиқилиб, клиник синовдан ўтказиш учун «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК томонидан рўйхатга олинган (Фармакология кўмитаси Раёсатининг 2021 йил 18 майдаги 10-сонли мажлис қарори) ҳамда Этика кўмитаси томонидан мазкур препаратнинг клиник синовдан ўтказишга рухсат берилган (Этика кўмитасининг 2021 йил 15 апрелдаги 2-сонли баённомаси кўчирмаси).

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

УСМАНОВ УЛУГБЕК ХУСАНОВИЧ

**РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ДОБАВОК НА ОСНОВЕ ЦВЕТКОВ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА
ТАВОЛГОЛИСТНОГО**

15.00.01 – технология лекарств

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.3.DSc/Far17

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).

Научные консультанты:

Зайнутдинов Хикматулла Суннатович
доктор фармацевтических наук, профессор;

Комилла Хажиясрор Маскудович
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Урманова Флюра Фаридовна
доктор фармацевтических наук, профессор

Максудова Фируза Хуршидовна
доктор фармацевтических наук, доцент

Халилова Равшанжон Муратджанович
доктор технических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «1» сентября 2021 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.0 Г 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 24) по адресу 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45 Тел: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «17» августа 2021 года
(реестр протокола рассылки №24 от «17» августа 2021 г.).



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

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

Ф.Ф. Урманова
Президент Научного
семинара при Научном совете по
присуждению ученых степеней,
д.фарм.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно различным эпидемиологическим данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваниями желудочно-кишечного тракта страдают до 15% жителей взрослого населения США, стран Европы и Азии. В связи с чем в фармацевтической отрасли большое значение имеет фармакогностическое изучение лекарственных растений, используемых для профилактики и лечения данных патологий, их стандартизация, разработка технологии получения лекарственных средств и биологически активных добавок на их основе, осуществление контроля качества, определение стабильности, доказанность эффективности с биофармацевтической точки зрения.

Во всем мире проводятся научные исследования по увеличению ассортимента лекарственных средств и биологически активных добавок на основе местных лекарственных растений, широко используемых в народной медицине путем изучения состава их биологически активных веществ, качества, терапевтической эффективности и безопасности. В этой связи особое внимание уделяется исследованиям по фитохимическому изучению растений, обладающих противоязвенной активностью, проведению их товароведческого анализа, стандартизации и внедрению в медицинскую практику в виде различных лекарственных форм.

В республике в рамках проведения реформ в области здравоохранения достигнуты определенные результаты по внедрению отечественных лекарственных растений в официальную медицину, разработке современных методов их стандартизации, созданию эффективных и безопасных лекарственных средств и биологически активных добавок. В четвертой главе Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы определены важные задачи по «ускоренному развитию фармацевтической отрасли, улучшению обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений доступными, эффективными и качественными лекарственными препаратами и медицинской техникой»¹. В этом отношении создание плантаций с целью культивирования и выращивания лекарственных растений, разработка лекарственных средств и биологически активных добавок на их основе, отвечающих требованиям современных и нормативных документов и внедрение их местными производителями имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан, ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан»,

¹ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию 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-4901 от 26 ноября 2020 года «О мерах по расширению масштаба научных исследований о выращивании и переработке лекарственных растений, развитии налаживания их семеноводства», Указом Президента Республики Узбекистан УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации¹.

Научные исследования, направленные на стандартизацию природного лекарственного растительного сырья, разработку лекарственных средств и биологически активных добавок на их основе, применение современных методов анализа осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония); University of Alberta (Канада); University of Madras, Central Drug Research Institute, Sagar Institute of Pharmaceutical Sciences (Индия); Duksung Women's University (Южная Корея); Universidade Federal da Paraíba (Бразилия); University of Uyo (Нигерия), University of Malaya (Малайзия), Universitas Gadjah Mada (Индонезия); ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»; Самарский государственный медицинский университет; Пятигорский медико-фармацевтический институт (Российская Федерация); Национальный фармацевтический университет (Украина).

В результате научных исследований, проведенных в мировых ведущих центрах по фармакогностическому и фитохимическому изучению лекарственных растений, разработке методов выделения из них биологически активных веществ, определению соответствия качества препаратов требованиям нормативных документов получен ряд научных результатов, в том числе: разработана технология получения сухого экстракта из плодов растения *Carica papaya*, обладающего противоязвенной активностью (Lovely Professional University, Phagwara, Punjab, Индия); из листьев растения *Naravelia zeylanica* получен и стандартизован экстракт обладающий противоязвенной активностью (Srinivas College of Pharmacy, Mangalore, Индия); на основе нескольких лекарственных растений разработан и стандартизован противоязвенный сбор (Башкирский государственный медицинский университет, Российская Федерация);

¹ Обзор иностранных научных исследований по теме диссертации произведен на основе: www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content, www.scopus.com, www.medline.ru, www.elibrary.ru, www.medlit.ru, www.rmj.ru, www.pubmed.com и других источников.

разработана спекрофотометрическая методика количественного определения суммы флавоноидов в лекарственных препаратах на основе лекарственного растительного сырья (Саратовский государственный аграрный университет, Российская Федерация).

В мире по разработке технологии получения и стандартизации новых лекарственных средств и биологически активных добавок проводится ряд исследований, в том числе в следующих приоритетных направлениях: подбор композиционных противоязвенных составов и получение на их основе субстанций; применение точных и чувствительных методов анализа при контроле их качества; применение современных инструментальных методов анализа для идентификации биологически активных веществ в составе фитопрепаратов; применение методов, полностью охватывающих определение безвредности критериев качества лекарственных средств; проведение доклинических и клинических исследований.

Степень изученности проблемы. Зарубежными и отечественными учеными проведены научные исследования по созданию и стандартизации противоязвенных лекарственных средств и биологически активных добавок.

В мире проводятся исследования по созданию, контролю качества и стандартизации противоязвенных лекарственных средств и биологически активных добавок, полученных путем выделения биологически активных веществ, обладающих противоязвенным действием из лекарственных растений, а именно необходимо отметить исследования: Y.T.Tanaka, X.F.Zhu, H.X.Zhang, F.Romano, M.A.Farag, E.Fateh, B.Barrett, R.Bauer, M.A.Bukovsky, R.Cheminat, R.A.Zawatzky, A.Rehman, H.D.Proksch, A.Mutalib, E.Azizini, H.Ley, K.Ficken, J.Jeffrey, K.Nagao, T.A.Khajibayev, R.P.Torres, J.Warren, О.Н.Сорокиной, Б.В.Бровченко, В.И.Чуешова, А.С.Аммосова, Ю.И.Чистовой, С.В.Серкерова, А.И.Церемпиловой, О.С.Кухтенко, У.С.Ооржака, Э.Шамиловой, П.В.Афанасьевой, А.В.Куркиной.

Особого внимания заслуживают работы по расширению ассортимента, определению безвредности и фармакологической активности, определению сроков годности противоязвенных лекарственных средств и биологически активных добавок на основе местного лекарственного растительно сырья проведенные отечественными учеными: Х.Х.Холматовым, Х.М.Комиловым, Ф.Ф.Урмановой, У.М.Азизовым, Х.У.Алиевым, Д.Б.Миракиловой, Д.К.Пулатовой, Ф.Х.Тухтаевым.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по созданию и стандартизации многокомпонентных противоязвенных препаратов и биологически активных добавок на основе тысячелистника таволголистного.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе

местных лекарственных растений и координационных соединений и их применение в медицинской практике».

Целью исследования является подбор научно обоснованного состава, разработка технологии и стандартизация противоязвенных лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) к пище на основе цветков тысячелистника таволголистного.

Задачи исследования:

разработать лекарственную форму цветков тысячелистника таволголистного в фильтр-пакетах и утвердить соответствующие нормативные документы;

подобрать научно обоснованный состав противоязвенного сбора «Ульцерафит» путем фармакологического скрининга и изучить его технологические показатели;

разработать технологию получения сухого экстракта «Гастрофил» из противоязвенного сбора «Ульцерафит»;

разработать технологию получения капсулированной лекарственной формы из полученного сухого экстракта;

разработать технологию получения биологически активных добавок в виде капсул;

разработать методы контроля качества и стандартизации противоязвенного сбора, сухого экстракта на его основе и его лекарственной формы в виде капсул;

доказать биодоступность противоязвенного сбора, сухого экстракта на его основе и его лекарственной формы в виде капсул в доклинических испытаниях;

разработать и зарегистрировать нормативные документы на лекарственные препараты в Государственном унитарном предприятии (ГУП) «Государственный Центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» и утвердить нормативные документы на биологически активные добавки в соответствующих уполномоченных органах.

В качестве объектов исследования использованы цветки тысячелистника таволголистного, корни солодки, цветки календулы и трава пустырника, противоязвенный сбор «Ульцерафит» и полученные на его основе сухой экстракт «Гастрофил», капсулированная лекарственная форма «Гастрофил» и биологически активные добавки «Гастрахилл» и «Liv Protect (Гепа+)».

Предметом исследования является разработка технологии получения, стандартизация и оценка эффективности с фармакологической точки зрения указанных выше лекарственных средств и биологически активных добавок, а также разработка на них соответствующей нормативной документации с целью внедрения в медицинскую практику.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы современные химические, физико-химические, инструментальные и

фармакологические методы анализа. При статистическом анализе результатов исследования использована компьютерная программа с использованием U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработана лекарственная форма цветков тысячелистника таволголистного в фильтр-пакетах;

впервые подобран и стандартизован состав противоязвенного сбора «Ульцерафит» на основе местного лекарственного растительного сырья;

впервые разработаны состав, условия и рациональная технология получения субстанции противоязвенного препарата «Гастрофил»;

разработаны научно обоснованный состав и технология получения капсул «Гастрофил» на основе субстанции противоязвенного действия, определены их противоязвенная, противовоспалительная активность и безопасность;

впервые получена биологически активная добавка «Гастрахилл» в виде капсул на основе тысячелистника таволголистного, пустырника пятилопастного, солодки голой, и календулы лекарственной и разработана биологически активная добавка «Liv Protect (Гепа+)» в виде капсул обладающая гастро- и гепатопротекторными свойствами, способствующая нормализации процессов пищеварения, улучшающая функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, доказана их безопасность и биологическая эффективность.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые разработана методика количественного определения глицирризиновой кислоты в противоязвенном сборе методом ВЭЖХ;

определены сроки годности и условия хранения противоязвенного сбора «Ульцерафит», сухого экстракта, капсул «Гастрофил» и биологически активных добавок «Гастрахилл» и «Liv Protect (Гепа+)»;

разработаны и утверждены НД для цветков тысячелистника таволголистного, сухого экстракта «Гастрофил» и биологически активных добавок «Гастрахилл» и «Liv Protect (Гепа+)».

Достоверность полученных результатов исследований.

Степень достоверности полученных результатов подтверждена использованием современных методов математико-статистического анализа, технологических, физико-химических, фармакогностических, биофармацевтических и доклинических фармакологических исследований. Результаты проведенных исследований апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется научно теоретическим подходом в разработке оптимальной технологии получения сухого экстракта, обладающего высокой противоязвенной активностью, создании на его основе лекарственного средства «Гастрофил» и подборе

состава и разработке технологии получения биологически активных добавок «Гастрэхилл» и «Liv Protect (Гепа+)» в виде капсул.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основании проведенных исследований совместно с СП ООО «Nova Pharm» и ООО «Abduxoliq Pharm» разработаны и утверждены нормативные документы на лекарственное средство «Цветки тысячелистника таволголистного», на субстанцию «Гастрофил», на биологически активные добавки «Гастрэхилл» и «Liv Protect (Гепа+)». Производственный выпуск данных средств в промышленном масштабе имеет социально-экономическую значимость в качестве импортозамещающих средств.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по разработке технологии получения и стандартизации противоязвенных лекарственных средств и биологически активных добавок на основе цветков тысячелистника таволголистного:

Фармакопейным комитетом ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья на «Цветки тысячелистника таволголистного» (ФС 42-Уз-0266-2020). В результате получена возможность создания противоязвенного и кровоостанавливающего средства;

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья предприятия для сухого экстракта «Гастрофил» (ФСП 42 Уз-18583002-4656-2021) и разрешена к медицинскому применению (удостоверение № DV/M 03906/09/21). В результате получена возможность производства субстанции для противоязвенных лекарственных средств;

утверждены Технические условия на биологически активную добавку «Гастрэхилл» (Ts 28275514-003:2020) и Технологическая инструкция по ее производству (ТИ 28275514-003:2020). В результате получена возможность промышленного производства на базе ООО «Abduxoliq Pharm» биологически активной добавки «Гастрэхилл» в виде капсул;

утверждены Технические условия на биологически активную добавку «Liv Protect (Гепа+)» (Ts 18583002-03:2021) и Технологическая инструкция по ее производству (ТИ 18583002-03:2021). В результате получена возможность промышленного производства на базе СП ООО «Nova Pharm» биологически активной добавки «Liv Protect (Гепа+)» в виде капсул;

разработан проект фармакопейной статьи предприятия на противоязвенный сбор «Ульцерафит» и зарегистрирован для проведения клинических исследований в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» и дано разрешение на проведение ограниченных клинических испытаний данного препарата Комитетом по этике (письмо Комитета по этике № 2/10-1505 от 17 апреля 2017 г).

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 11 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликованы 25 научных работ, из них 10 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (DSc), в том числе 9 статей опубликовано в республиканских и 1 статья в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 176 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и значимость диссертационной работы, степень изученности проблемы, цели и задачи исследования, объекты и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, внедрение результатов исследования, а также сведения о публикациях и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Противоязвенные лекарственные средства и современное состояние исследований в данной области»** посвящена изучению современного состояния фармацевтического рынка противоязвенных средств Республики Узбекистан, анализу лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в нашей стране, анализу отечественной и зарубежной литературы, отражающей значимость процесса производства лекарственных средств растительного происхождения, подбору научно-методологических подходов к их разработке. Изучение фармацевтического рынка Республики Узбекистан показало необходимость разработки и производства противоязвенных лекарственных средств растительного происхождения с целью расширения их ассортимента.

Во второй главе диссертационной работы **«Обоснование общей концепции исследования. Материалы, объекты и методы исследования»** представлен перечень лекарственного растительного сырья (ЛРС), лекарственных субстанций, оборудования для химического и фармацевтического анализа, используемых в исследовании, а также материалы, методы и объекты исследования.

В третьей главе **«Разработка лекарственной формы цветков тысячелистника таволголистного»** представлены результаты исследований по разработке лекарственной формы цветков тысячелистника таволголистного в фильтр-пакетах по 1,5 г:

определен оптимальный размер частиц ЛРС цветков тысячелистника таволголистного (1-2 мм) для упаковки по 1,5 г в фильтр-пакеты;

для разработки оптимальной технологии получения цветки тысячелистника таволголистного со степенью измельчения в 1-2 мм в фильтр-пакетах, прогнозирования и нормирования качества готового продукта экспериментально установлены его технологические свойства: удельная масса – 0,63 г/см³; объемная масса - 0.48 г/см³; насыпная масса - 0.21 г/см³; пористость - 0.24 г/см³; порозность - 0.56 г/см³; свободный объем слоя сырья - 0.66 г/см³, коэффициент водопоглощения — 2.21 мл/г;

определены числовые показатели цветков тысячелистника таволголистного со степенью измельчения 1-2 мм, проведены товароведческий и химический анализ, определено содержание суммы флавоноидов в цветках тысячелистника таволголистного, которое составило 0,97%, проведены исследования по определению сроков годности в процессе естественного хранения. Срок годности установлен 2 года;

на основании проведенных исследований ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья на «Цветки тысячелистника таволголистного» (ФС 42-Уз-0266-2020).

Результаты исследований представлены в таблицах 1 и 2.

Четвертая глава диссертации **посвящена подбору состава, разработке технологии и стандартизации лекарственного сбора «Ульцерафит», обладающего противоязвенной активностью.**

Методом фармакологического скрининга был подобран оптимальный состав противоязвенного сбора. Результаты проведенных исследований показали, что сбор, состоящий из корней солодки, цветков тысячелистника таволголистного и цветков календулы лекарственной в соотношении 40:40:20 обладает выраженным противоязвенным эффектом по сравнению с другими составами.

Учитывая, что в целях расширения ассортимента противоязвенный сбор «Ульцерафит» планируется выпускать как в виде сбора в упаковке ангро по 50 г, так и в виде фильтр-пакетов по 1,5 г для оптимизации процесса упаковки в фильтр-пакеты необходимо было изучить технологические параметры противоязвенного сбора «Ульцерафит».

Результаты исследований представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, при измельчении компонентов до размеров 1-2 мм наблюдаются оптимальные технологические показатели противоязвенного сбора для упаковки в фильтр-пакеты по 1,5 г.

Таблица 1

Результаты товароведческого и химического анализов измельченных цветков тысячелистника таволголистного

Поставщик	Год заготовки (сырья)	Номер партии	Дата анализа	РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗОВ, в %						
				Потеря в массе при высушивании	Зола общая	Содержание флавоноидов	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями 2 мм	Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями и 0,2 мм	Органическая при-месь	Минеральная при-месь
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Таш.обл. п.Чимган	Июль 2017 г.	1	Октябрь 2017 г.	7,4	5,9	0,92	2,8	1,8	0.2	0.3
Таш.обл. п.Чимган	Июль 2017 г.	2	Октябрь 2017 г.	7,4	6,2	0,96	2,7	1,4	0.3	0.2
Таш.обл. п.Чимган	Июль 2017 г.	3	Октябрь 2017 г.	7,3	5,8	0,94	2,5	1,7	0.1	0.1
Таш.обл. п.Чимган	Июль 2017 г.	4	Октябрь 2017 г.	7,5	5,9	0,99	3,0	2,0	0.2	0.1
Таш.обл. п.Чимган	Июль 2017 г.	5	Октябрь 2017 г.	7,4	5,8	1,03	2,6	1,6	0.4	0.3

Результаты изучения стабильности измельченных цветков тысячелистника таволголистного в процессе хранения в естественных условиях (при температуре не выше 25°C)

Время приготовления сырья	Номер партии	Вид упаковки	Товароведческий анализ								Содержание суммы флавоноидов	Продолжительность хранения	Отклонения от требований НД
			Дата первичного анализа и переконтроля	Потеря в массе при высушивании	Зола общая	Зола нерастворимая в 10% р-ре хлористоводородной кислоты	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диам. 2 мм	Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диам. 0,2 мм	Органическая примесь	Минеральная примесь			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Июль 2017	011017	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,4	5,9	0,4	2,8	1,8	0,2	0,3	0,92 0,90 0,86 0,82 0,74	- 1 год 2 года 2,5 года 3 года	Нет Нет Нет Нет 0,06
Июль 2017	021017	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,4	6,2	0,3	2,7	1,4	0,3	0,2	0,96 0,94 0,89 0,83 0,77	- 1 год 2 года 2,5 года 3 года	Нет Нет Нет Нет 0,03
Июль 2017	031017	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,3	5,8	0,5	2,5	1,7	0,1	0,1	0,94 0,91 0,87 0,82 0,78	- 1 год 2 года 2,5 года 3 года	Нет Нет Нет Нет 0,02
Июль 2017	041017	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,5	5,9	0,2	3,0	2,0	0,2	0,1	0,99 0,94 0,89 0,84 0,76	- 1 год 2 года 2,5 года 3 года	Нет Нет Нет Нет 0,04
Июль 2017	051017	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.10.2017 12.10.2018 12.10.2019 12.04.2020 12.10.2020	7,4	5,8	0,4	2,6	1,6	0,4	0,3	1,03 0,96 0,91 0,85 0,78	- 1 год 2 года 2,5 года 3 года	Нет Нет Нет Нет 0,02

**Результаты определения технологических параметров
противоязвенного сбора «Ульцерафит»**

№	Технологический параметр	Противоязвенный сбор «Ульцерафит»		
		1-2 мм	3-5 мм	5-7 мм
1.	Удельная масса, г/см ³	1,33±0,08	1,38±0,08	1,45±0,11
2.	Объемная масса, г/см ³	0,53±0,04	0,58±0,03	0,64±0,05
3.	Насыпная масса, г/см ³	0,27±0,03	0,32±0,04	0,38±0,05
4.	Пористость, г/см ³	0,60±0,04	0,57±0,04	0,55±0,03
5.	Порозность, г/см ³	0,49±0,03	0,45±0,02	0,40±0,02
6.	Свободный объем слоя сырья, г/см ³	0,80±0,05	0,77±0,03	0,73±0,04

Стандартизация противоязвенного сбора. Определение числовых показателей. При разработке критериев доброкачественности и безопасности противоязвенного сбора в соответствии с указаниями статьи ГФ XI «Сборы» и требованиями Общего технического регламента о безопасности лекарственных средств определяли следующие числовые показатели:

содержание действующих веществ; влажность; содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты; измельченность и содержание примесей.

Согласно требованиям частных фармакопейных статей каждое лекарственное растительное сырье, входящее в состав противоязвенных сборов, должно стандартизоваться по основному действующему веществу.

Учитывая, что все три компонента противоязвенного сбора «Ульцерафит» содержат в своем составе различные флавоноиды, сочли целесообразным при стандартизации данного противоязвенного сбора определять количественное содержание суммы флавоноидов.

Для определения содержания суммы флавоноидов в составе сбора использована методика спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидных агликонов (после кислотного гидролиза) с использованием реакции комплексообразования кверцетина с алюминия хлоридом, изложенная в ГФ XI.

Результаты исследования показали, что содержание суммы флавоноидов в противоязвенном сборе колеблется в пределах 0,81-0,94 %.

Исходя из полученных данных, а также учитывая климатические и географические условия произрастания данных лекарственных растений, нижний предел содержания суммы флавоноидов в противоязвенном сборе установлен не менее 0,6%.

Остальные, перечисленные выше числовые показатели, определяли в соответствии с методиками, изложенными в ГФ XI и частных статьях.

Исходя из результатов товароведческого и химического анализов противоязвенного сбора, нами установлены нормы числовых показателей, определяющих его качество (табл.4).

Числовые показатели противоязвенного сбора «Ульцерафит»

№	Наименование числовых показателей	Нормы для сбора ангро по 50 г, %	Нормы для сбора в фильтр-пакетах, %
1.	Сумма флавоноидов в пересчете на кверцетин	не менее 0,6	не менее 0,6
2.	Влажность	не более 14	не более 14
3.	Золы общей	не более 9	не более 9
4.	Золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты	не более 2	не более 2
5.	Частиц, изменивших естественную окраску сырья	не более 2 %	-
6.	Частиц не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм	не более 3	-
7.	Частиц не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм	-	не более 10
8.	Частиц проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,2 мм	не более 5	не более 5
9.	Органические примеси	не более 1,0	не более 1,0
10.	Минеральные примеси	не более 0,5	не более 0,5

Исследование анатомо-диагностических признаков компонентов противоязвенного сбора «Ульцерафит». Исследование анатомо-диагностических признаков компонентов сбора проводили в соответствии с требованиями статей ГФ XI «Методы анализа лекарственного растительного сырья» и «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья».

При этом под микроскопом (рис.1) были обнаружены следующие характерные элементы:

- фрагменты извилистых и сосочковидных эпидермальных клеток, эфиромасличные железки, простые одноклеточные волоски и пыльца (цветки тысячелистника таволголистного);

- фрагменты волокон с кристаллоносной обкладкой из призматических кристаллов и паренхимных клеток с крахмальными зернами (корень солодки);

-фрагменты железистых волосков, устьиц, извилистых клеток эпидермиса, сосочковидный эпидермис, одноклеточные волоски, паренхимные клетки и пыльца (*округлые пыльцевые зерна с шиповатой экзиной и тремя порами*) (цветки календулы).

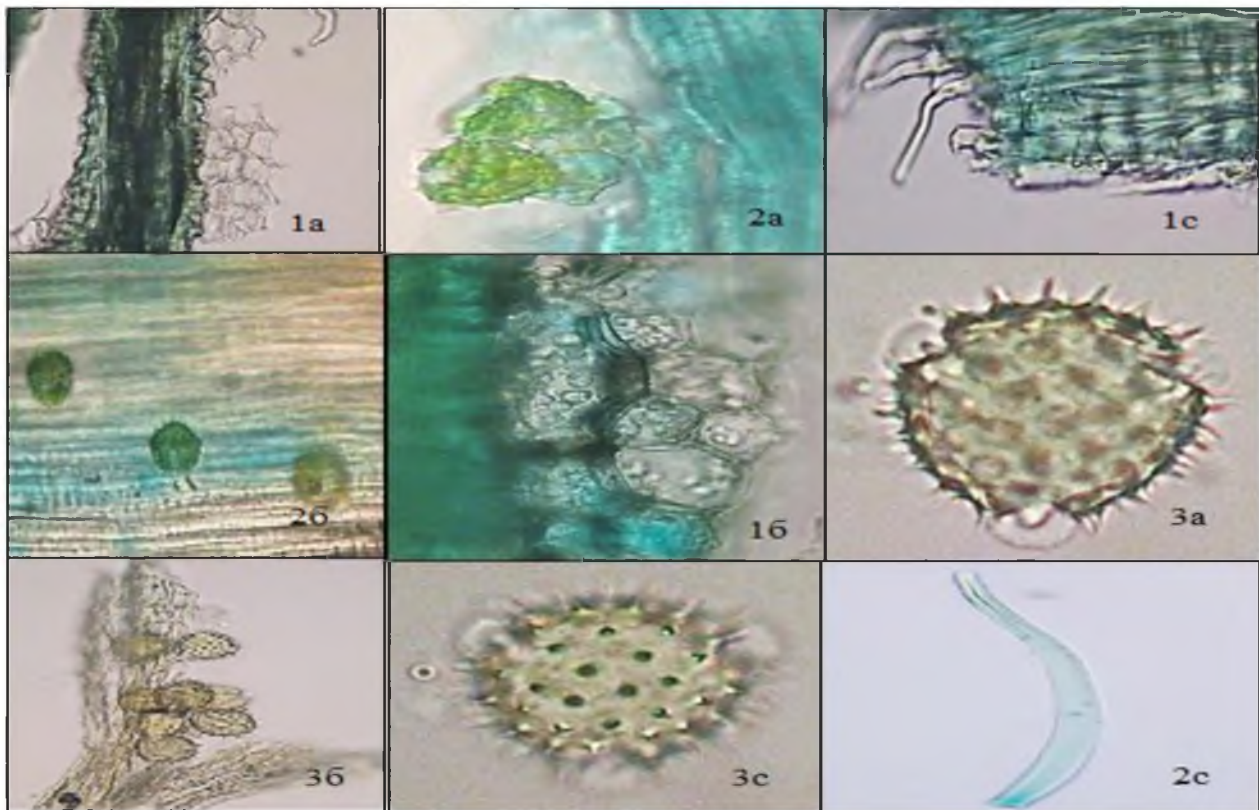


Рис.1. Микроскопия порошка противоязвенного сбора. 1-корень солодки: 1а-паренхимные клетки с крахмальными зёрнами; 1б-волокна с кристаллоносной обкладкой; 1с-сосуды; 2-цветки тысячелистника таволголистного: 2а-эфиромасличные железы; 2б-пыльца; 2с-одноклеточные волоски; 3-цветки календулы: 3а, 3с-округлые пыльцевые зёрна с шиповатой экзиной и тремя порами, 3б-фрагмент эпидермиса завязи трубчатого цветка.

В результате проведенных исследований выявлены анатомо-диагностические признаки, необходимые для идентификации лекарственного растительного сырья, входящего в состав противоязвенного сбора «Ульцерафит».

Исследования по определению сроков годности противоязвенного сбора. Сроки годности разработанного противоязвенного сбора определяли согласно требованиям ГФ XIII изд. методом «Долгосрочных испытаний стабильности». Показано, что в течение 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев хранения основные исследуемые показатели противоязвенного сбора соответствовали требованиям НД. На 36 месяц хранения данный сбор не соответствовал требованиям по показателю содержание суммы флавоноидов (оно составило 0,56-0,59%).

Результаты проведенных исследований представлены в табл.5

Пятая глава диссертации посвящена **разработке технологии получения и стандартизации сухого экстракта «Гастрофил» из противоязвенного сбора «Ульцерафит».**

Для получения сухого экстракта в качестве исходного сырья использовали противоязвенный сбор «Ульцерафит», содержащий в своем составе:

**Результаты изучения стабильности противоязвенного сбора «Ульцерафит» в процессе хранения в естественных условиях
(при температуре не выше 25°C)**

Номер партии	Вид упаковки	Товароведческий анализ								Содержание суммы флавоноидов	Продолжительность хранения	Отклонения от требований НД
		Дата первичного анализа и переконтроля	Потеря в массе при высушивании	Зола общая	Зола нерастворимая в 10% р-ре хлористоводородной кислоты	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями diam. 2 мм	Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями diam. 0,2 мм	Органическая примесь	Минеральная примесь			
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
010217	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.02.2017	8,4	7,9	1,1	0,9	1,0	0,5	0,4	0,92	-	Нет
		12.02.2018								0,83	1 год	Нет
		12.02.2019								0,71	2 года	Нет
		12.08.2019								0,65	2,5 года	Нет
		12.02.2020								0,59	3 года	0,01
020217	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.02.2017	8,5	8,2	1,3	1,0	1,5	0,4	0,2	0,89	-	Нет
		12.02.2018								0,81	1 год	Нет
		12.02.2019								0,72	2 года	Нет
		12.08.2019								0,63	2,5 года	Нет
		12.02.2020								0,58	3 года	0,02
030217	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.02.2017	8,3	7,5	1,0	1,0	0,8	0,6	0,3	0,87	-	Нет
		12.02.2018								0,80	1 год	Нет
		12.02.2019								0,71	2 года	Нет
		12.08.2019								0,64	2,5 года	Нет
		12.02.2020								0,57	3 года	0,03
040217	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.02.2017	8,4	7,8	1,2	0,8	1,2	0,5	0,1	0,91	-	Нет
		12.02.2018								0,82	1 год	Нет
		12.02.2019								0,73	2 года	Нет
		12.08.2019								0,67	2,5 года	Нет
		12.02.2020								0,59	3 года	0,01
050217	Фильтр-пакеты по 1,5 г	12.02.2017	8,4	7,8	1,2	1,0	0,7	0,5	0,3	0,88	-	Нет
		12.02.2018								0,81	1 год	Нет
		12.02.2019								0,74	2 года	Нет
		12.08.2019								0,63	2,5 года	Нет
		12.02.2020								0,56	3 года	0,04

Состав противоязвенного сбора «Ульцерафит»

Цветки тысячелистника таволголистного (Flores Achilleae filipendulinae) (ФС 42 Уз-0266-2020)	40 частей
Корни солодки голой (Radices Glycyrrhizae glabrae) (ФС 42 Уз-0280-2017)	40 частей
Цветки ноготков (календулы) (Flores Calendulae) (ФСП 42 Уз-20900059-1684-2017)	20 частей

Подбор экстрагента для получения сухого экстракта «Гастрофил» из противоязвенного сбора «Ульцерафит». Согласно литературным данным, одним из идеальных экстрагентов для извлечения флавоноидов из ЛРС является 70% спирт. Но, учитывая, что в состав лекарственного сбора входят корни солодки голой, содержащие глицирризиновую кислоту, необходимо было изучение влияние разных концентраций экстрагента на концентрацию высвобождения БАВ из ЛРС. Принимая во внимание, что балластные вещества (полисахариды, смолы и др.), входящие в состав ЛРС, высвобождаются в водные или спиртовые извлечения с концентрацией спирта до 40%, нами были подобраны 5 составов экстрагента (табл.6).

Таблица 6

Влияние природы экстрагента на концентрацию высвобождения действующих веществ из противоязвенного сбора «Ульцерафит»

№	Экстрагент	Содержание суммы флавоноидов, %	Содержание глицирризиновой кислоты, %	Выход сухого экстракта, %
1.	50% спирт	1,94±0,08	7,04±0,25	18,2±0,76
2.	60% спирт	2,14±0,12	7,01 ±0,23	19,3±0,87
3.	70% спирт	2,28±0,09	6,92 ±0,21	21,4±0,84
4.	80% спирт	2,11±0,13	6,79 ±0,22	20,2±0,89
5.	90% спирт	2,09±0,14	6,34 ±0,24	20,2±0,96

Из полученных результатов следует, что оптимальным экстрагентом для извлечения суммы флавоноидов из противоязвенного сбора является 70% спирт.

Изучение влияния размера частиц лекарственного растительного сырья на эффективность экстрагирования. Как известно из данных литературы, на высвобождение действующего начала из лекарственного растительного сырья влияет величина измельчения частиц. В этой связи нами было изучено влияние размера частиц лекарственного растительного сырья на эффективность экстрагирования биологически активных веществ.

Результаты исследования представлены в таблице 7.

Влияние размера частиц лекарственного растительного сырья на эффективность экстрагирования

№	Степень измельчения лекарственного растительного сырья	Содержание суммы флавоноидов, %	Содержание глицирризиновой кислоты, %	Выход сухого экстракта, %
1.	1-2 мм	2,28±0,09	7,06 ±0,25	21,4±0,84
2.	3-5 мм	2,04±0,08	6,92±0,23	18,7±0,76
3.	5-7 мм	1,78±0,09	6,78 ±0,22	17,3±0,68
4.	7-10 мм	1,58±0,07	5,31 ±0,21	15,6±0,73

Таким образом, установлено, что для экстрагирования суммы флавоноидов из противоязвенного сбора «Ульцерафит» оптимальный размер частиц лекарственного растительного сырья составляет 1-2 мм.

Разработка технологии получения сухого экстракта «Гастрофил». Для увеличения эффективности и уменьшения затрат при производстве процесс экстрагирования проводили современным циркуляционным методом на экстракторе «Ruian xuanli mashinery tank» (Пр-во «Ruian Xuanli Mashinery Co, Ltd.» Китай), установленном в ООО «Balzam».

Экстракцию проводили двукратно в одинаковых условиях методом настаивания 70% этиловым спиртом при температуре 50°C при постоянном перемешивании массы в течение 1 ч, периодически включая ультразвук (10 мин).

Далее полученный экстракт высушивали в распылительном сушильном аппарате «LPG-15 HIGH SPEED SPRAY DRYER» (Jiangsu Wanji Drying Engineering Co., Ltd., Китай) в условиях вакуума при температуре 60°C. Выход составил 21,4%. Содержание суммы флавоноидов составило 2,28%, глицирризиновой кислоты - 7,06%.

Результаты исследований представлены в таблице 8.

Результаты определения количественного содержания суммы флавоноидов и глицирризиновой кислоты в сухом экстракте «Гастрофил»

№	Навеска, г	Содержание суммы флавоноидов, %	Содержание глицирризиновой кислоты, %
1.	0,4112	2,18±1,02	7,03 ±0,22
2.	0,3978	2,28±1,07	7,06 ±0,25
3.	0,4271	2,34±1,04	7,09 ±0,26
4.	0,3963	2,23±1,07	7,04 ±0,21
5.	0,3845	2,37±1,09	7,08 ±0,24
Среднее значение		2,28±0,09	7,06 ±0,25

Стандартизация сухого экстракта. Стандартизацию сухого экстракта проводили по следующим критериям: качественные реакции на сапонины, глицирризиновую кислоту, флавоноиды и каротиноиды; влажность;

содержание тяжелых металлов; микробиологическая чистота; количественное содержание суммы флавоноидов.

Результаты исследований показали, что сухой экстракт соответствует требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Далее нами была изучена стабильность сухого экстракта в процессе естественного хранения.

Основные показатели сухого экстракта при хранении в естественных условиях в герметичной упаковке в течение 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев оставались практически неизменными и соответствовали требованиям НД. На 36 месяц хранения (3 года) исследуемый сухой экстракт не соответствовал по таким показателям, как потеря в массе при высушивании (данный показатель находился в пределах 5,04-5,08%, а должно быть не более 5 %) и количественное содержание суммы флавоноидов (данный показатель находился в пределах 1,92-1,96%, а должно быть не менее 2 %) согласно требованиям, предъявляемым к сухим экстрактам.

В шестой главе представлены результаты исследований по разработке технологии и стандартизации капсул «Гастрофил».

Анализ технологических характеристик сухого экстракта (табл.9) показал, что он имеет незначительную сыпучесть, предельное значение угла естественного откоса и низкие влагосорбционные качества.

Таблица 9

Технологические свойства сухого экстракта «Гастрофил»

№	Исследуемые показатели	Ед. изм.	Сухой экстракт «Гастрофил»
1.	Цвет		От светло-коричневого до коричневого
2.	Запах		Слабый специфический
3.	Внешний вид		Аморфный порошок
4.	Фракционный состав: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 160 мкм -160 мкм	%	60,39 20,15 11,75 5,25 2,45
5.	Сыпучесть	г/с	Отсутствует
6.	Насыпная плотность	г/см ³	0,43±0,04
7.	Насыпная плотность после утряски	г/см ³	0,64±0,03
8.	Угол естественного откоса	град.	64,2±0,03
9.	Остаточная влажность	100°С, %	4,86±0,02
10.	Содержание суммы флавоноидов	%	2.28
11.	Содержание глицирризиновой кислоты	%	7,06

Как видно из данных таблицы 9, по показателям гигроскопичности, сыпучести и угла естественного откоса данный продукт не соответствует

требованиям, предъявляемым к сухим экстрактам для получения капсульной массы.

Для получения идеальной капсульной массы для капсул «Гастрофил» дальнейшие исследования были направлены на подбор оптимального соотношения вспомогательных веществ.

В таблице 10 представлен состав композиций капсул «Гастрофил» при различном соотношении вспомогательных веществ.

Таблица 10

Состав композиций капсул «Гастрофил» при различном соотношении вспомогательных веществ

№	Наименование действующих и вспомогательных веществ	Количество действующих и вспомогательных веществ				
		состав 1	состав 2	состав 3	состав 4	состав 5
1.	Сухой экстракт	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг
2.	Микрокристаллическая целлюлоза	-	50 мг	100 мг	75 мг	75 мг
3.	Картофельный крахмал	50 мг	-	-	-	25 мг
4.	Кукурузный крахмал	-	25 мг	-	25 мг	-
5.	Лактоза	50 мг	25 мг	-	-	-
6.	Натрия гликолят крахмала	17 мг	15 мг	13 мг	11 мг	9 мг
7.	Кремния диоксид коллоидный	2 мг	2 мг	2 мг	2 мг	2 мг
8.	Магния стеарат	1 мг	3 мг	5 мг	7 мг	9 мг
9.	Средняя масса	420 мг	420 мг	420 мг	420 мг	420 мг

Дальнейшие исследования были посвящены изучению технологических свойств вышепредставленных составов: фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, насыпная плотность после утряски, угол естественного откоса, остаточная влажность, распадаемость и растворение капсул.

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 11.

Как видно из приведенных данных, количество вспомогательных веществ имеет различное влияние на технологические показатели исследуемой смеси. Наилучшие значения технологических показателей наблюдаются у состава 3, который и был отобран в качестве оптимального для получения капсул «Гастрофил».

В процессе исследований было определено содержание суммы флавоноидов в составе капсульной массы.

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 12.

Таблица 11

Технологические характеристики композиций капсул «Гастрофил»

№	Исследуемые показатели	Значения				
		состав 1	состав 2	состав 3	состав 4	состав 5
1.	Фракционный состав: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 160 мкм -160 мкм	59,8	58,9	58,4	58,1	57,8
		20,1	20,2	19,9	19,8	19,6
		11,4	11,8	11,6	11,6	11,5
		6,5	6,4	6,4	6,3	6,2
		2,2.	2,7	3,7	4,2	4,9
2.	Сыпучесть, г/с	2,7±0,8	4,3±1,4	7,5±1,5	7,2±1,2	7,1±1,1
3.	Насыпная плотность, г/см ³	0,37	0,44	0,54	0,48	0,46
4.	Насыпная плотность после утряски, г/см ³	0,57	0,65	0,74	0,71	0,69
5.	Угол естественного откоса, град.	56	43	38	41	43
6.	Остаточная влажность, %	5,4±0,03	4,8±0,05	3,2±0,03	3,4±0,04	3,4±0,03
7.	Распадаемость, мин	18,40	17,50	15,30	16,10	16,15
8.	Растворение, %	82,4	86,8	87,4	87,1	83,9
9.	Содержание суммы флавоноидов, %	6,85 мг	6,85 мг	6,85 мг	6,85 мг	6,85 мг

Таблица 12

Результаты количественного определения суммы флавоноидов в капсулах «Гастрофил»

№	Навеска, г	Оптическая плотность	Содержание суммы флавоноидов, %
1.	0,4371	0,419	1,63±1,03%
2.	0,4219	0,417	1,68±1,07%
3.	0,4134	0,381	1,57±1,04%
4.	0,4474	0,432	1,66±1,01%
5.	0,4168	0,395	1,61±1,03%
Среднее значение			1,63±1,05%(6,85 мг/капс).

Определение количественного содержания суммы флавоноидов в капсулах «Гастрофил» (табл.12) показало, что содержание суммы флавоноидов в одной капсуле находится в пределах 1,63±1,05% (6,85 мг/кап).

Следующим этапом наших исследований стало изучение процесса растворения капсул. Согласно требованиям НД, при растворении

желатиновых капсул за 45 мин в раствор должно перейти не менее 75% действующего вещества от его содержания, указанного в разделе «Состав».

Исследование проводили на всех образцах для сравнения полученных результатов. Результаты представлены на рисунке 2.

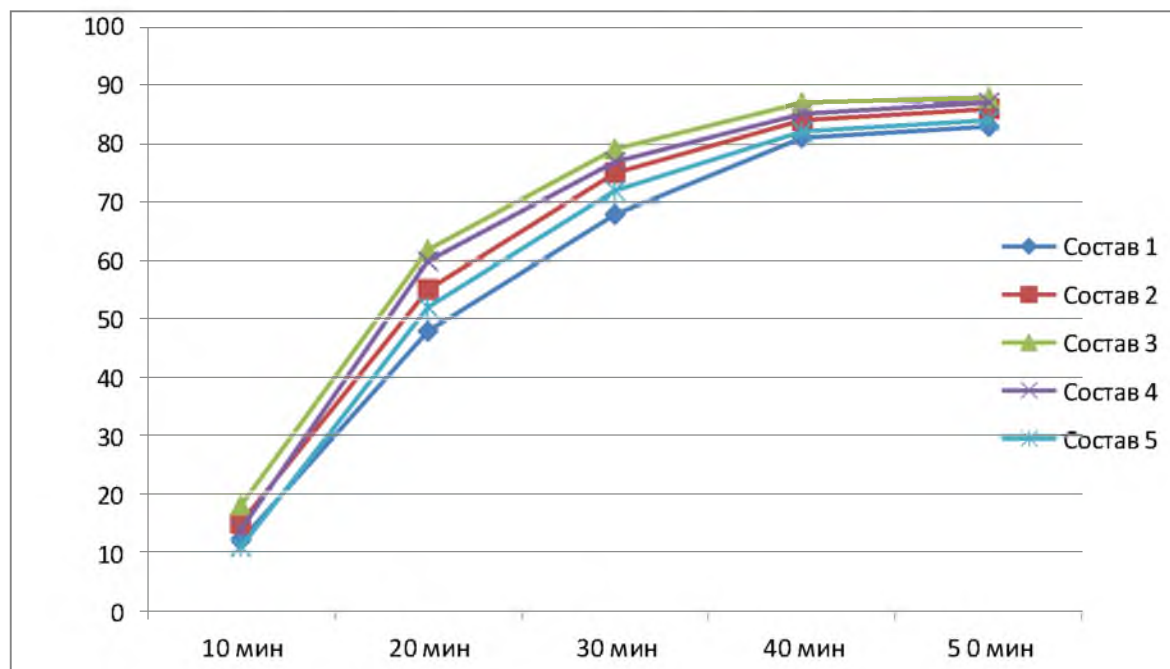


Рис.2. Динамика высвобождения суммы флавоноидов из капсул «Гастрофил» в зависимости от состава вспомогательных веществ

Изучение фармако-технологических свойств представленных образцов показало, что среди исследуемых образцов состав 3 является наиболее оптимальным составом для получения капсул «Гастрофил».

На основании проведенных исследований композицию состава 3 следует считать оптимальной для получения капсул «Гастрофил».

Таким образом, использование в качестве вспомогательных веществ: МКЦ, натрия гликолята крахмала, кремния диоксида коллоидного безводного и магния стеарата в количествах 100 мг, 13,00 мг, 2,00 мг и 5,00 мг оптимизировало технологические показатели исследуемой композиции, что позволяет производить капсулы «Гастрофил» с сухим экстрактом в условиях промышленного производства, соответствующие требованиям НД.

Состав на одну капсулу:

Сухой экстракт «Гастрофил» 300 мг
(ФСП 42-Уз-18583002-4656-2021)

Вспомогательные вещества:

МКЦ 100 мг
Натрий гликолят крахмала 13 мг
Кремния диоксид коллоидный безводный 2 мг
Магния стеарат 5 мг

Стандартизация капсул «Гастрофил». Стандартизацию капсул «Гастрофил» проводили по следующим критериям: качественные реакции (на сапонины, глицирризиновую кислоту, флавоноиды и каротиноиды); распадаемость; растворимость; средняя масса содержимого капсул и отклонения от средней массы; микробиологическая чистота; количественное содержание суммы флавоноидов.

Результаты исследований показали, что полученные капсулы соответствуют требованиям НД, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Основные показатели капсул «Гастрофил» при хранении в естественных условиях в различных упаковках в течение 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев оставались практически неизменными и соответствовали требованиям НД. На 36 месяцев хранения (3 года) исследуемый препарат не соответствовал по количественному содержанию суммы флавоноидов.

В седьмой главе представлены результаты исследований по разработке технологии и стандартизации биологически активных добавок «Гастрахилл» и «Liv Protect (Гепа+)» в виде капсул.

Для создания БАД «Гастрахилл» в виде капсул первоначально был получен сухой экстракт из лекарственного растительного сбора, следующего состава: трава пустырника пятилопастного, корни солодки голой, цветки тысячелистника таволголистного и цветки календулы в соотношении 1:4:3:2.

Анализ технологических характеристик полученного сухого экстракта показал, что он имеет незначительную сыпучесть, предельное значение угла естественного откоса и низкие влагосорбционные качества (табл.13).

Таблица 13

Технологические свойства сухого экстракта БАД «Гастрахилл»

№	Исследуемые показатели	Ед. изм.	Сухой экстракт «Гастрахилл»
1.	Цвет		От светло-коричневого до коричневого
2.	Запах		Слабый, специфический
3.	Внешний вид		Аморфный порошок
4.	Фракционный состав: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 160 мкм -160 мкм	%	54,21 22,15 16,42 4,34 2,88
5.	Сыпучесть	г/с	Отсутствует
6.	Насыпная плотность	г/см ³	0,48±0,04
7.	Насыпная пл. после утряски	г/см ³	0,61±0,03
8.	Угол естественного откоса	град.	67,2±0,03
9.	Остаточная влажность	100°С, %	6,74±0,02
10.	Содержание суммы флавоноидов	%	2,03

В связи с этим дальнейшие исследования были направлены на подбор оптимального состава вспомогательных веществ для получения оптимальной с технологической точки зрения капсульной массы.

В таблице 14 представлен состав композиций БАД «Гастрэхилл» в виде капсул, при различном соотношении вспомогательных веществ.

Таблица 14

Состав композиций БАД «Гастрэхилл» в виде капсул, при различном соотношении вспомогательных веществ

№	Наименование действующих и вспомогательных веществ	Количество действующих и вспомогательных веществ		
		состав 1	состав 2	состав 3
1.	Сухой экстракт	200 мг	200 мг	200 мг
2.	Мальтодекстрин	80 мг	120 мг	100 мг
3.	Картофельный крахмал	-	26,5 мг	25 мг
4.	Кукурузный крахмал	25 мг	-	-
5.	Лактоза	44 мг	-	22 мг
6.	Магния стеарат	1 мг	3,5 мг	3 мг
7.	Средняя масса	350 мг	350 мг	350 мг

Далее изучали технологические характеристики вышеуказанных композиций: фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, насыпная плотность после утряски, угол естественного откоса, остаточная влажность, распадаемость и растворение капсул.

Полученные данные представлены в таблице 15.

Таблица 15

Технологические характеристики композиций БАД «Гастрэхилл»

№	Исследуемые показатели	Значения		
		состав 1	состав 2	состав 3
1.	Фракционный состав: -1000 мкм + 500 мкм -500 мкм + 250 мкм -250 мкм + 200 мкм -200 мкм + 160 мкм -160 мкм	48,7 17,2 11,8 9,7 12,6	48,5 16,4 11,2 11,4 12,5	48,4 17,8 11,5 10,7 11,6
2.	Сыпучесть, г/с	6,3±1,2	7,6±1,5	7,2±1,2
3.	Насыпная плотность, г/см ³	0,54	0,59	0,48
4.	Насыпная пл. после утряски, г/см ³	0,69	0,75	0,71
5.	Угол естественного откоса, град.	39	36	38
6.	Остаточная влажность, %	3,8±0,05	3,5±0,03	4,4±0,04
7.	Распадаемость, мин	22,30	21,40	23,10
8.	Содержание суммы флавоноидов, %	4,06 мг	4,06 мг	4,06 мг

Как видно из данных, приведенных в таблицах 14 и 15, количество вспомогательных веществ имеет различное влияние на текучесть исследуемой смеси. Наилучшие значения технологических показателей наблюдаются у состава 2, который и был отобран в качестве оптимального для получения БАД «Гастрэхилл» в виде капсул.

Состав на одну капсулу:

Сухой экстракт 200 мг

Вспомогательные вещества:

Мальтодекстрин 120 мг

Картофельный крахмал 26,5 мг

Магния стеарат 3,5 мг

Средняя масса 350 мг

Таким образом, использование в качестве вспомогательных веществ мальтодекстрина, картофельного крахмала и магния стеарата в количествах 120 мг, 26,5 мг и 3,5 мг оптимизировало технологические показатели исследуемой композиции, что позволяет производить БАД «Гастрэхилл» в виде капсул в условиях промышленного производства.

Далее были проведены исследования по разработке технологии получения БАД «Liv Protect (Гепа+)», в состав которого входят растения, благотворно влияющие на деятельность желудочно-кишечного тракта.

Были проведены исследования по стандартизации и изучению стабильности капсул БАД «Liv Protect (Гепа+)». На основании проведенных исследований срок хранения капсул БАД «Liv Protect (Гепа+)» был установлен 2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Проведены исследования по разработке лекарственной формы цветков тысячелистника таволголистного в фильтр-пакетах по 1,5 г. По результатам проведенных исследований Фармакопейным комитетом ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья на «Цветки тысячелистника таволголистного» (ФС 42-Уз-0266-2020).

2. Подобран научно обоснованный состав и проведена стандартизация противоязвенного сбора «Ульцерафит». Определены условия хранения и сроки годности сбора.

3. Совместно с СП ООО «Nova Pharm» разработана технология получения сухого экстракта «Гастрофил» из противоязвенного сбора «Ульцерафит» с использованием современного циркуляционного метода. Для сухого экстракта Фармакопейным комитетом ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена Фармакопейная статья предприятия ФСП 42-Уз-18583002-4656-2021 и

получено разрешение к медицинскому применению (удостоверение № DV/M 03906/09/21).

4. На основании проведенных фармако-технологических исследований подобран состав и разработана технология производства капсул «Гастрофил», проведены исследования по стандартизации, определены сроки годности и условия хранения в процессе естественного хранения.

5. По результатам проведенных исследований Агентством «Узстандарт» утверждены Технические условия на биологически активную добавку «Гастрахилл» (Ts 28275514-003:2020). Технологическая инструкция по ее производству (ТИ 28275514-003:2020) утверждена Республиканским государственным Центром санитарно-эпидемиологического надзора МЗ РУз.

6. Разработаны состав и технология производства БАД «Liv Protect (Гепа+)» в виде капсул. Агентством «Узстандарт» утверждены Технические условия на биологически активную добавку «Liv Protect (Гепа+)» (Ts 18583002-03:2021). Технологическая инструкция по ее производству (ТИ 18583002-03:2021) утверждена Республиканским государственным Центром санитарно-эпидемиологического надзора МЗ РУз.

7. Совместно с ЧП «Гербофарм» разработан проект ФСП на противоязвенный сбор «Ульцерафит» и зарегистрирован для проведения клинических исследований в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (Решение Президиума Фармакологического комитета за №10 от 18 мая 2021 года), дано разрешение на проведение ограниченных клинических испытаний данного препарата Комитетом по этике (выписка из протокола Комитета по этике №2 от 15.04.2021 г.).

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

USMANOV ULUGBEK KHUSANOVICH

**DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF ANTIULCER DRUGS
AND DIETARY SUPPLEMENTS BASED ON THE FLOWERS OF
FERNLEAF YARROW**

15.00.01-drug technology

15.00.02-pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

**ABSTRACT OF DISSERTATION DOCTOR
OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent-2021

The subject of doctor of pharmaceutical sciences (DSc) dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2020.3.DSc/Far17

Doctor of Science (DSc) dissertation has been carried out at the Tashkent pharmaceutical institute. Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of Scientific council (www.pharmi.uz) and on Information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net)

Scientific consultants: Zainutdinov Khikmatulla Sunnatovich
Doctor of pharmaceutical science, professor
Komilov Khodjiasror Masudovich
Doctor of pharmaceutical science, professor

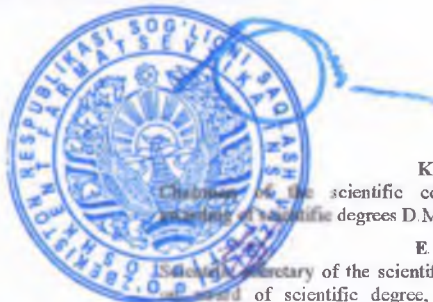
Official opponents: Urmanova Flyura Faridovna
Doctor of pharmaceutical science, professor
Maksudova Piruza Khurshidovna
Doctor of pharmaceutical science, docent
Khalilov Ravshanjon Muratdjanovich
Doctor of technical science, senior researcher

Leading organization: Uzbek Chemical-Pharmaceutical Scientific Research
Institute named after A. S. Sultanova

Defense will take place on 01st December 2021 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, Mirabad district, Aybek str 45, phone +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 Tashkent pharmaceutical institute (№04) Address 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str, 45. Phone: (99871) 256-37-38

Abstract of dissertation sent out on 17.11 2021.
(mailing report № 04 on 17.11 2021)



K.S. Rizaev
Chairman of the scientific council on
awarding of scientific degrees D.M.Sc.

E.S. Karieva
Scientific secretary of the scientific council
award of scientific degree, D.Ph.Sc.,
professor

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

INTRODUCTION (Dissertation abstract of the doctor of Sciences (DSc))

The aim of the study is to select a scientifically based composition, development of technology and standardization of antiulcer drugs and biologically active additives (BAA) to food based on the flowers of fernleaf yarrow.

The objects of the study were the fernleaf yarrow flowers, licorice roots, calendula officinalis flowers, five-lobed motherwort herb, the antiulcer polyherbal tea «Ulcerafit» and the dry extract «Gastrofil» obtained on its basis, the encapsulated dosage form "Gastrofil" and biologically active additives «Gastrahill» and «Liv Protect (Hepa +)».

The scientific novelty of the study is as follows:

a dosage form of flowers of fernleaf yarrow has been developed in filter bags; for the first time, the composition of the «Ulcerafit» antiulcer polyherbal tea was selected and standardized on the basis of local medicinal plant raw materials;

for the first time, the composition, conditions and rational technology for obtaining the substance of the antiulcer substance (dry extract) "Gastrofil" were developed;

a scientifically substantiated composition and technology for producing «Gastrofil» capsules based on a substance of antiulcer action have been developed, their antiulcer, antiinflammatory activity and safety have been determined;

for the first time a biologically active additive «Gastrahill» was obtained in the form of capsules based on fernleaf yarrow, five-lobed motherwort, licorice, and calendula, and a biologically active supplement «Liv Protect (Hepa +)» was developed in the form of capsules possessing gastro- and hepatoprotective properties, contributing to normalization digestion processes, improving the functional state of the gastrointestinal tract, their safety and biological effectiveness have been proven.

The implementation of research results. Based on the scientific results obtained during the improvement of the dosage form of fernleaf yarrow, the development and standardization of antiulcer polyherbal tea, its dry extract, encapsulated dosage form and a biologically active additives based on it:

the pharmacopoeia monograph for «Flowers of fernleaf yarrow» (PM 42-Uz-0266-2020) was approved by the Pharmacopoeia Committee of the State Unitary Enterprise «State Center of Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment»;

in cooperation with the JV LLC «Nova Pharm» the enterprise pharmacopoeia monograph (EPM) (EPM 42-Y3-18583002-4656-2021) for the dry extract «Gastrofil» was approved by the Pharmacopoeia Committee of the State Unitary Enterprise «State Center of Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» and received a permission for medical applications (certificate № DV/M 03906/09/21);

Technical conditions for the biologically active additive - dietary supplement «Gastrahill» (TC 28275514-003: 2020) were approved by Agency «Uzstandard». Technological instructions for its production (TI 28275514-003: 2020) were

approved by the Republican Center of State Sanitary-Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. As a result, it was possible to master the industrial production of 5 series of biologically active additive - dietary supplement «Gastrahill» in the form of capsules on the basis of LLC «Abduxoliq Pharm»;

Technical conditions for the biologically active additive - dietary supplement «Liv Protect (Gepa+)» (TC 18583002-03:2021) were approved by Agency «Uzstandard». Technological instructions for its production (TI 18583002-03:2021) were approved by the Republican Center of State Sanitary-Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. As a result, it was possible to master the industrial production of 5 series of biologically active additive - dietary supplement «Liv Protect (Gepa+)» in the form of capsules on the basis of JV LLC «Nova Pharm»;

in cooperation with the private enterprise «Gerbofarm» a draft of the enterprise pharmacopoeia article (EPM) for the antiulcer polyherbal tea «Ulcerafit» was developed and submitted for registration in the State Unitary Enterprise «State Center of Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» (Decision of the Presidium of the Pharmacological Committee No.10 dated May 18 2021), permission of the Ethics Committee for conduction of limited clinical trials of the developed polyherbal tea was obtained (letter from the Ethics Committee No. 2/10-1505 dated 17.04.2017);

The structure and volume of dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, seven chapters, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 176 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I бўлим; I part)

1. Усманов У.Х., Зайнутдинов Ҳ.С., Комилов Ҳ.М. Контент-анализ номенклатуры противоязвенных лекарственных препаратов, зарегистрированных в Республике Узбекистан // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2019. - № 1. -С.17-25. (15.00.00, №2).

2. Усманов У.Х., Комилов Х.М., Зайнутдинов Х.С., Абдурахманова Н.А. Анатомо-диагностическое изучение лекарственного сбора, обладающего противоязвенной активностью // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2019. - № 4. -С.17-21. (15.00.00, №2).

3. Усманов У.Х., Турсунова М.Х., Комилов Ҳ.М., Салямова Ш.Т. Разработка состава лекарственного сбора, обладающего противоязвенной активностью // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2019. -№ 6. -С.49-54. (15.00.00, №6).

4. Усманов У.Х., Комилов Ҳ.М., Абдурахманова Н.А., Рахимов Б.С. Изучение микробиологической чистоты противоязвенного сбора «Мигликал» // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2020, - № 1. -С.95-101. (15.00.00, № 6).

5. Усманов У.Х., Ганиев А.К., Бекчанов Х.К., Рустамов И.Х. Изучение микробиологической чистоты противоязвенной настойки «Мигликал» // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2020, - № 1.-С.102-107. (15.00.00, № 6).

6. Усманов У.Х., Зайнутдинов Ҳ.С., Темиров Б.С., Исламова М.З. Сравнительное исследование микроэлементного состава противоязвенного сбора и сухого экстракта, полученного на его основе // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2020.-№3.-С.172-179. (15.00.00, № 6).

7. Усманов У.Х., Комилов Ҳ.М., Абдурахманова Н.А., Салямова Ш.Т. Сравнительное изучение аминокислотного состава сбора, обладающего противоязвенной активностью, и сухого экстракта, полученного на его основе // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2020.-№ 4.-С. 144-149. (15.00.00, № 6).

8. Усманов У.Х., Комилов Ҳ.М., Абдурахманова Н.А. Разработка ВЭЖХ-методики количественного определения глицирризиновой кислоты в противоязвенном сборе «Ульцерафит» // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2020. - № 3. -С.51-56. (15.00.00, № 2).

9. Usmanov U.Kh., Tursunova M.Kh. In vivo study of the biological availability of the «Ulcerafit» antiulcer herbal tea //Journal of Research in Health Science. Vol. 9-10, (issue 4) 2020. P.22-31. (SJIF=6,224, ISSN 2523-1251).

10. Усманов У.Х., Комилов Х.М., Абдурахманова Н.А., Салямова Ш.Т. Изучение технологических параметров противоязвенного сбора

«Ульцерафит» // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2021.-№ 2.-С.330-340. (15.00.00. № 6).

II часть (II бўлим; II part)

11. Usmanov U.Kh., Komilov Kh.M., Zainutdinov H.S., Bekchanov H.K., Rustamov I.Kh. Development of the composition and study of the microbiological purity of the anti-analyzed collection «Miglikal» //International Journal of Psychosocial Rehabilitation. -2020.-Vol. 24, P.2328-2336. (Scopus IF 0,2).

12. Usmanov U.Kh., Tursunova M.Kh., Abdurakhmanova N.A. In vivo study of the biological availability of «Gastrofil» capsules //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021.-Vol. 25.- Issue 1.P.6298-6302.

13. Усманов У.Х., Ақромов У.Ж., Зайнутдинов Ҳ.С., Исламова М.З. Контент-анализ ассортимента противоязвенных лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Узбекистан //Ліки – людині. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали II Міжнар. наук.-практ.конф. (28-29 березня 2018 року) / у 2-х т. – Х. : НфаУ, 2018. –С.289-290.

14. Усманов У.Х., Комилов Ҳ.М., Алиев Ҳ.У. Яллиғланишга қарши доривор йиғма таркибини ўрганишга доир //Сборник материалов научно-практической конференции «Вклад Абу Али Ибн Сино в развитие фармации и актуальные проблемы современной фармацевтики». –Ташкент, 2018.-С.173-174.

15. Усманов У.Х., Зайнутдинов Ҳ.С., Комилов Ҳ.М. Контент-анализ номенклатуры противоязвенных лекарственных препаратов, отечественного производства, зарегистрированных в Республике Узбекистан //Материалы международной конференции «Дни КГМА 2029, посвященные 80-летию КГМА им. И.К.Ахунбаева». -Бишкек, 2019. -С.94-98.

16. Усманов У.Х., Зайнутдинов Ҳ.С., Комилов Ҳ.М. Контент-анализ номенклатуры противоязвенных лекарственных препаратов стран СНГ, зарегистрированных в Республике Узбекистан //Материалы международной конференции «Дни КГМА 2029, посвященные 80-летию КГМА им. И.К.Ахунбаева». -Бишкек, 2019. -С.90-94.

17. Усманов У.Х., Зайнутдинов Ҳ.С., Турсунова М.Х., Абдурахманова Н.А. Исследование острой токсичности суммарного препарата из лекарственного растительного сбора //Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ТГМУ им.Абуали ибни Сина и «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе, 2019. С.60-61.

18. Усманов У.Х., Зайнутдинов Ҳ.С., Турсунова М.Х., Абдурахманова Н.А. Исследование противоязвенной активности суммарного препарата из лекарственного растительного сырья //Материалы республиканской научно-практической конференции с участием международных ученых

«Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». Ташкент, 2019. -С.471-472.

19. Абдурахманова Н.А., Ибрагимов А.Я., Усманов У.Х. Проблемы и перспективы использования лекарственных растений отечественной флоры //Сборник материалов III международной научно-практической конференции «Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». Ташкент, 2020. -С.175-176.

20. Исмоилова А.Б., Усманов У.Х. Маркетинговые исследования рынка противоязвенных препаратов // Сборник материалов III международной научно-практической конференции «Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». Ташкент, 2020. -С.266-267.

21. Усманов У.Х., Комилов Ҳ.М., Зайнутдинов Ҳ.С. Изучение технологических параметров противоязвенного сбора // Ліки – людині. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». Матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. (12-13 березня 2020 року) / у 2-х т. – Х.: НФаУ, 2020. – Т. 2. –С.576-578.

22. Усманов У.Х., Абдурахманова Н.А., Кадырова Ш.З. Изучение номенклатуры лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Узбекистан // Ліки–людині. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». Матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. (12-13 березня 2020 року) / у 2-х т. – Х.: НФаУ, 2020. – Т. 2. –С.573-576.

23. Усманов У.Х., Комилов Ҳ.М., Абдурахманова Н.А. Разработка ВЭЖХ-методики количественного определения глицирризиновой кислоты в корнях солодки // Сборник материалов III международной научно-практической конференции «Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». Ташкент, 2020. -С.169-170.

24. Усманов У.Х., Исмаилова А.Б., Комилов Ҳ.М. Изучение номенклатуры лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Узбекистан // Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». -Ташкент, 2020.-С.113-115.

25. Усманов У.Х., Исмаилова А.Б., Зайнутдинов Ҳ.С. Анализ маркетинговых показателей рынка противоязвенных лекарственных средств // Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». -Ташкент, 2020. -С.125-126.

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

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 4. Адади 100. Буюртма № 64/21.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирограф» МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.