

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

ШЕРМАТОВА ПРОДА БАХТИЁР ҚИЗИ

ЯШИЛ СИНТЕЗ УСУЛИДА КУМУШ НАНОЗАРРАЧАЛАРИНИ
ОЛИШ ВА УЛАРНИНГ АСОСИДА ДОРИ ШАКЛИ ТЕХНОЛОГИЯСИ

15.00.01-дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Шерматова Ирода Бахтиёр қизи

Яшил синтез усулида кумуш нанозаррачаларини олиш ва уларнинг асосида дори шакли технологияси.....3

Шерматова Ирода Бахтиёр қизи

Технология получения наночастиц серебра методом зеленого синтеза и лекарственных форм на их основе.....22

Shermatova Iroda Baxtiyor qizi

Technology of obtaining silver nanoparticles by the method of green synthesis and medicinal forms based on them.....41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....45

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

ШЕРМАТОВА ИРОДА БАХТИЁР ҚИЗИ

**ЯШИЛ СИНТЕЗ УСУЛИДА КУМУШ НАНОЗАРРАЧАЛАРИНИ
ОЛИШ ВА УЛАРНИНГ АСОСИДА ДОРИ ШАКЛИ ТЕХНОЛОГИЯСИ**

15.00.01-дори технологияси

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

Тошкент-2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.1.PhD/Fag49 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Исмаилова Мохинур Гафуровна фармацевтика фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Юнусова Халида Маннановна фармацевтика фанлари доктори, профессор Абдулладжанова Нодира Гуломжановна кимё фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Fag.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2022 йил «3» март соат 13⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (25 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2022 йил «14» 02 кунни тарқатилди.
(2022 йил «14» 02 даги 25 рақамли реестр баённомаси).



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

Ё.С. Қариёва
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, фарм.ф.д., профессор

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра анемия, сил ва сезги органлари касалликларидан сўнг ногиронликга олиб келувчи асосий сабаблар сифатида тўртинчи ўринни тери касалликлари эгаллайди. Шунинг учун инновацион технологияларни қўллаган ҳолда, бу касалликларни олдини олиш ва даволашда, тиббиётга татбиқ этиш мақсадида янги субстанциялар, хусусан, нодир металл нанозаррачалари синтези ва улар асосида тайёр дори шакллари технологиясини ишлаб чиқиш, уларнинг самарадорлиги ва амалий зарарсизлигини ўрганиш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида яраларни ва тери яллиғланиш касалликларини даволашда кумуш нанозаррачаларини синтез қилиб олиш, улар асосида дори воситаларини ишлаб чиқиш, стандартлаш ишларини амалга оширишга қаратилган тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, металл нанозаррачаларини «яшил синтез» усули билан олиш технологиясини ишлаб чиқиш, замонавий таҳлил усулларида фойдаланган ҳолда сифатини баҳолаш ишларини амалга ошириш, меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда сўнгги йилларда жорий этилаётган ислохотлар натижасида фармацевтика соҳасини дунё стандартлари асосида жадал ривожлантириш, доривор ўсимликлар асосида юқори терапевтик фаолликка эга препаратлар ишлаб чиқариш, маҳаллий корхоналарга жорий қилиш бўйича илмий изланишлар олиб борилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг фармацевтика тармоғини 2020 – 2024 йилларда ривожлантириш Концепциясининг тўртинчи бобида «...ўсимликлар, микроорганизмлар ва ҳайвонлардан фармацевтика тармоғида фойдаланишга мўлжалланган биологик фаол моддалар олишнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш...»¹га оид долзарб вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни бажаришда микробларга ва яллиғланишга қарши фаолликка эга бўлган, таркибида кумуш нанозаррачаларини ва ўсимлик курук экстрактини сақлаган, янги комбинирланган доривор субстанция технологиясини ишлаб чиқиш, унинг асосида турли дори шакллари яратиш, сифатини баҳолаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 апрелдаги ПҚ-2911-сон «Республика фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш учун қулай шароитларни яратиш чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмларини ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 30 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-4554-сон қарори

қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кумуш нанозаррачаларини олиш ва уларни амалиётда қўллаш бўйича ЎзР ФА Полимерлар кимёси ва физикаси институти олимлари Н.Н.Мусаев, Ш.Нажмуддинов, Х.Е.Юнусов, ҳамда ЎзР ФА “Нанотехнологияларни ривожлантириш” маркази олимлари К.Муқимов, М.Н.Ташпулатова, Д.А.Джураевалар томонидан олиб борилган тадқиқотлар аҳамиятга лойиқ.

Дунё миқёсида металл нанозаррачаларни олиш технологияси, улар асосидаги дори препаратларни яратиш ҳамда терапевтик самарадорлигини аниқлаш бўйича қуйидаги олимлар илмий тадқиқотлар олиб борган: Jon Ju, M.Hasan, C.N.Lok, V.K.Narma, M.K.Rai, J.R.Morones, J.S.Kim. Мазкур йўналишда МДХ давлатлари олимлари И.В.Лагута, О.А.Зейналов, О.В.Чижик, Ю.А.Крутиков, А.В.Вегера, В.Афанасьев томонидан олиб борилаётган кенг қамровли илмий изланишларни таъкидлаш лозим.

Ушбу диссертация иши Искандар Кўкамарони экстракти ва кумуш нанозаррачалари сақловчи янги субстанция ва тайёр гел дори шакли технологиясини ишлаб чиқиш, стандартлаштириш бўйича янги 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. Искандар кўкамарони қуруқ экстракти ва кумуш нанозаррачаларини сақлаган доривор субстанцияни ва унинг асосида яллиғланишга ва микробларга қарши гел дори шаклини технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кумуш нанозаррачаларни фитосинтези учун қўлланилган оптимал маҳаллий доривор ўсимликни танланишини илмий жиҳатдан асослаш;

таркибида флавоноид сақловчи доривор ўсимликнинг қуруқ экстракти ва кумуш нанозаррачалари мавжуд бўлган субстанцияни олиш технологиясини ишлаб чиқиш, фитосинтез жараёнининг таҳлил қилиш орқали унинг оптимал технологик параметрларини белгилаш;

олинган субстанциянинг сифат ва миқдорий хусусиятларини, нанозаррачаларнинг шакли ва ўлчамларини таҳлилини ўтказиш;

«S-SILVER» гели учун мақбул илмий асосланган таркиб ва технологиясини ишлаб чиқиш;

танланган таркиб бўйича олинган гелнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини ўрганиш;

«S-SILVER» гелнинг сақлаш шароитини аниқлаш ва яроқлилик муддатларини белгилаш;

доривор субстанция ва «S-SILVER» гел дори шакли учун меъёрий хужжатларни ишлаб чиқиш, уларни тиббий амалиётда қўллаш ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га рўйхатга олиш учун тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Искандар кўкамарони ўтининг экстракти, унинг асосида олинган ва кумуш нанозаррачаларини сақлаган доривор субстанция ҳамда «S-SILVER» гели олинган.

Тадқиқотнинг предмети «яшил синтез» усулида кумуш нанозаррачалари сақловчи субстанцияни олиш, унинг асосида гел учун мақбул илмий асосланган таркиб танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш, уларнинг сифат меъёрларини аниқлаш ва тегишли меъёрий-техник хужжатларни тайёрлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни олиб боришда замонавий технологик, физик, физик-кимёвий (юқори самарали суяқлик хроматографияси (ЮССХ), инфрақизил (ИК) спектроскопияси, плазма-индуктив боғланишли масс-спектрометрияси (ICP-MS), атом-кучланишли микроскопия (АКМ)), микробиологик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi куйидагилардан иборат:

илк бор «яшил синтез» усулида кумуш нанозаррачаларини олишда қайта тикловчи восита сифатида Искандар кўкамарони экстрактини қўллаш мумкин эканлиги исботланган;

кумуш нанозаррачаларини сақловчи дори субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилган;

субстанциянинг граммусбат ва грамманфий бактерияларга таъсири микробиологик усул билан аниқланган;

микроб ва замбуруғларга қарши фаолликга эга бўлган, таркибида кумуш нанозаррачалар сақлаган гел дори шаклини олиш технологияси ишлаб чиқилган;

ишлаб чиқилган гел шаклидаги дори препаратининг ўзига хос фаоллиги ва зарарсизлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси куйидагилардан иборат:

кумуш нанозаррачалар сақловчи доривор субстанция ва унинг асосида ишлаб чиқилган гелнинг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддати асосланган;

доривор субстанция ва «S-SILVER» гел дори шакли учун меъёрий-техник хужжатлар ишлаб чиқилган;

доривор субстанция ва «S-SILVER» гел дори шакли учун тажриба саноат регламентлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси замонавий физик, физик-кимёвий, кимёвий, технологик, фармакологик усулларида фойдаланганлиги ҳамда тажриба-саноат шароитдаги синови билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти кумуш нанозаррачалар сақлаган субстанцияни «яшил синтез» усулида олиш ва унинг асосида терапевтик самарадорлиги юқори бўлган гел дори шаклининг таркиби ва технологиясини ҳамда ушбу дориларнинг сифатини таъминлайдиган мезонларни ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Искандар кўкамарони куруқ экстракти кумуш нанозаррачалар билан» субстанциясига меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилиб, тасдиқланганлиги билан изоҳланади. Ушбу дори воситасини ишлаб чиқарилиши ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга бўлиб, хорижий давлатлардан импорт қилинадиган препаратларни ўрнини босишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Яшил синтез усулида кумуш нанозаррачаларини ва уларнинг асосида дори шаклини технологияси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Искандар кўкамарони ўти куруқ экстракти кумуш нанозаррачалари билан» доривор субстанцияси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (ВФМ 42 Уз–4557-2021) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, DV/M 03805/04/21). Натижада тери касалликларида қўлланиладиган маҳаллий дори воситаларни яратиш учун субстанция ишлаб чиқариш имконини берган;

«S-SILVER» гели учун корхона фармакопея мақола лойиҳаси ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати; «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКнинг 2020 йил 20 октябрдаги 29/01-425-сон хати). Натижада тери касалликларини самарали ва хавфсиз даволаш имконини беради;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида субстанция ва унинг асосида олинган гелнинг специфик фармакологик фаоллиги исботланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли антибактериал фаолликга эга бўлган хавфсиз дориларни ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан 2 таси республикада ва 1 таси хорижий журналларида нашр қилинган.

Диссертациянинг хажми ва тузулиши. Диссертация таркиби кириш, 4 та боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 116 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Нанотехнология, нанозаррачаларни олиш усуллари ва уларнинг хоссалари»** номли биринчи бобида нанотехнология ва унинг тиббиётда қўлланилиши, фитосинтез жараёнини механизми ва кумуш нанозаррачаларнинг инсон организмдаги роли ҳамда металл нанозаррачалар олишнинг турли хил усуллари, жумладан кумуш нанозаррачаларини сақлайдиган субстанцияни фитосинтез қилиш учун қўлланилган «яшил синтез» усули ҳақидаги адабиётлар шарҳи тақдим этилган. Ушбу бобда, шунингдек, гел дори шакли ва карбопол асосида гел ишлаб чиқариш технологияси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот объекти ва усуллари. Асосий технологик жараёнларни амалга ошириш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида доривор субстанция ва «S-SILVER» гелни технологияларини ишлаб чиқиш ва стандартлаштиришда қўлланилган барча физик-кимёвий, технологик ва микробиологик тадқиқот усуллари келтирилган.

Диссертациянинг **«Искандар Кўкамарони қуруқ экстракти кумуш нанозаррачалари билан доривор субстанциянинг олиш технологияси»** деб номланган учинчи боби, доривор субстанцияни фитосинтез технологиясини ишлаб чиқиш, унинг сифатини баҳолаш ва саноат шароитида ушбу технологияни ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказишга бағишланган.

Кумуш нанозаррачалари фитосинтези ўсимлик экстрактлари ёрдамида амалга оширилди,

бунда биологик фаол моддалар - флавоноидлар кумуш ионларини нано ҳолатга келтирувчи восита вазифасини бажаради. Шу нуқтаи назардан, тадқиқотимизнинг биринчи босқичида биз таркибида катта миқдорда

биологик фаол моддалар сақлайдиган экстракт олишимиз керак эди. Флавоноидларнинг максимал миқдорига эга бўлган *Scutellaria Iscanderi L.* сувли экстрактини олиш учун тадқиқотлар турли хил ҳарорат режимида ўтказилди (1-жадвал).

1-жадвал

Экстракция ҳароратининг турли флавоноидлар ажралиб чиқишига таъсири

Флавоноидлар	Флавоноидларнинг сувли экстрактдаги миқдорига ҳароратнинг таъсири (1:4 нисбатда)			
	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C
	Scutellaria Iscanderi L. сувли экстрактидаги флавоноидлар миқдори, мг/гр			
Апигенин	0,015708	0,017768	0,032708	0,035708
Кверцетин	0,050557	0,065557	0,013557	0,014557
Рутин	0,155127	0,177127	0,227127	0,237127
Лютеолин	0,120709	0,123709	0,130709	0,131709

Келтирилган маълумотларга кўра, ҳарорат 60°C ташкил этганда апигенин, кверцетин, рутин ва лютеолинларнинг сувли экстрактга максимал миқдорда ажралиб чиқиши кузатилди.

Сўнг, кумуш нитратнинг 0,01 н эритмаси билан Искандар Кўкамарони сувли экстракти суспензиялари турли нисбатларда тайёрланди, бунда нанозаррачаларнинг фитосинтези жараёнида ҳосил бўлган суспензияларнинг ранглари турли вақт оралиғида ўзгарганлиги кузатилди (2 - жадвал).

Олиб борилган тадқиқотлар кўрсатишича, экстракт : кумуш нитрат нисбати 1:4 бўлган суспензиянинг ранги энг қизғин равишда ўзгарган. Бунда хона ҳароратида аралашманинг рангининг ўзгариши 14 дақиқадан сўнг бошлангани кузатилди ва ўзгариш 55 дақиқагача давом этди.

2-жадвал

Кумуш нанозаррачалари ҳосил бўлишига технологик параметрларнинг таъсири

Экстракт вакумуш нитрат нисбати	Биосинтез бошланиш вақти (рангнинг сарикдан жигаррангга ўзгариши), (...) дақиқадан сўнг		Ранг ўзгаришининг тўхташ вақти (...) дақиқадан сўнг	
	t=20-25°C	t=50°C	t=20-25°C	t=50°C
1:1	10	8	40	38
1:2	12	10	45	42
1:3	13	10	50	48
1:4	14	11	55	53
1:5	14	12	60	58
1:6	16	14	65	62
1:7	17	16	70	65
1:8	18	17	75	73
1:9	18	17	80	78
1:10	20	18	90	88
1:15	22	20	120	115

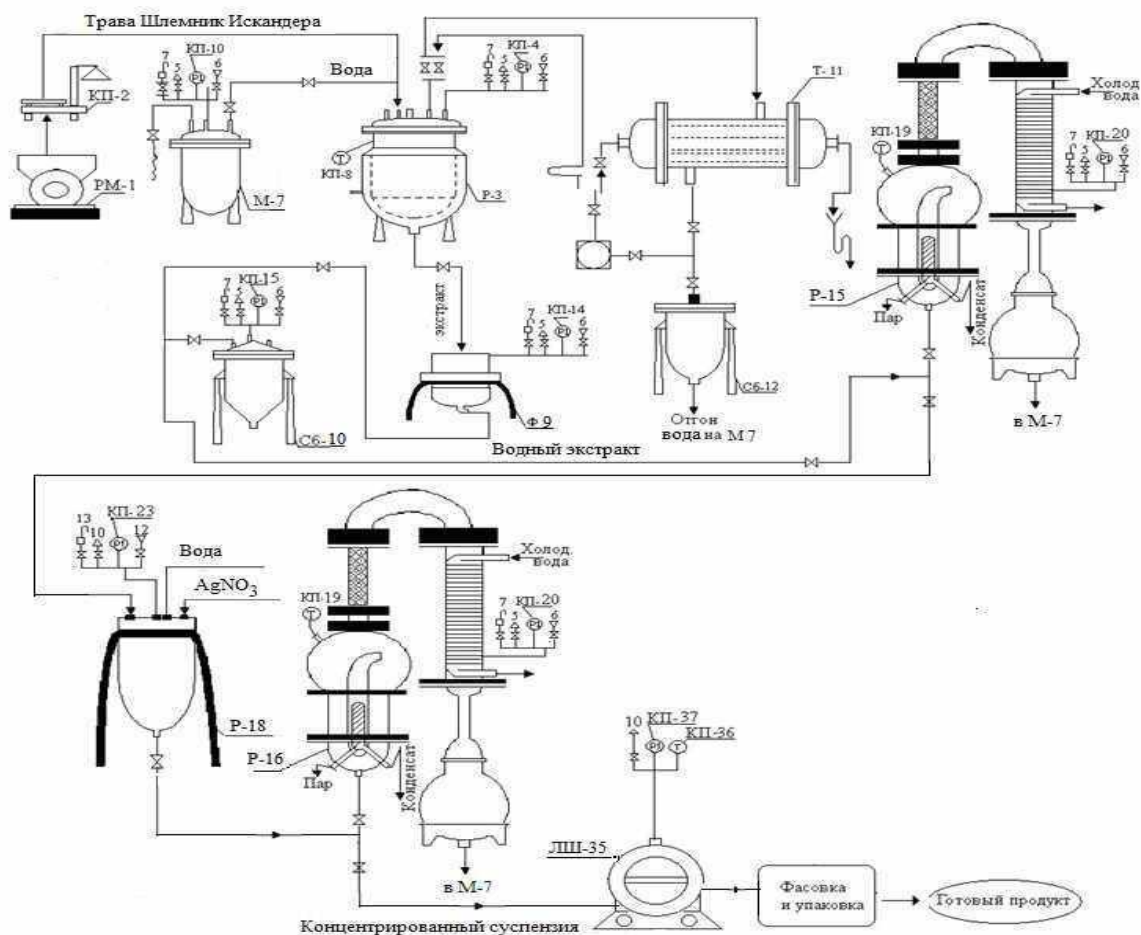
1:20	24	21	180	175
2:3	13	10	50	48
2:5	15	12	55	52
3:4	10	8	40	38
3:5	12	10	52	48

Рангнинг ўзгариши кумуш нанозаррачалар концентрациясининг ошиши, шунингдек заррачалар ўлчамлари катталашинини билдиради.

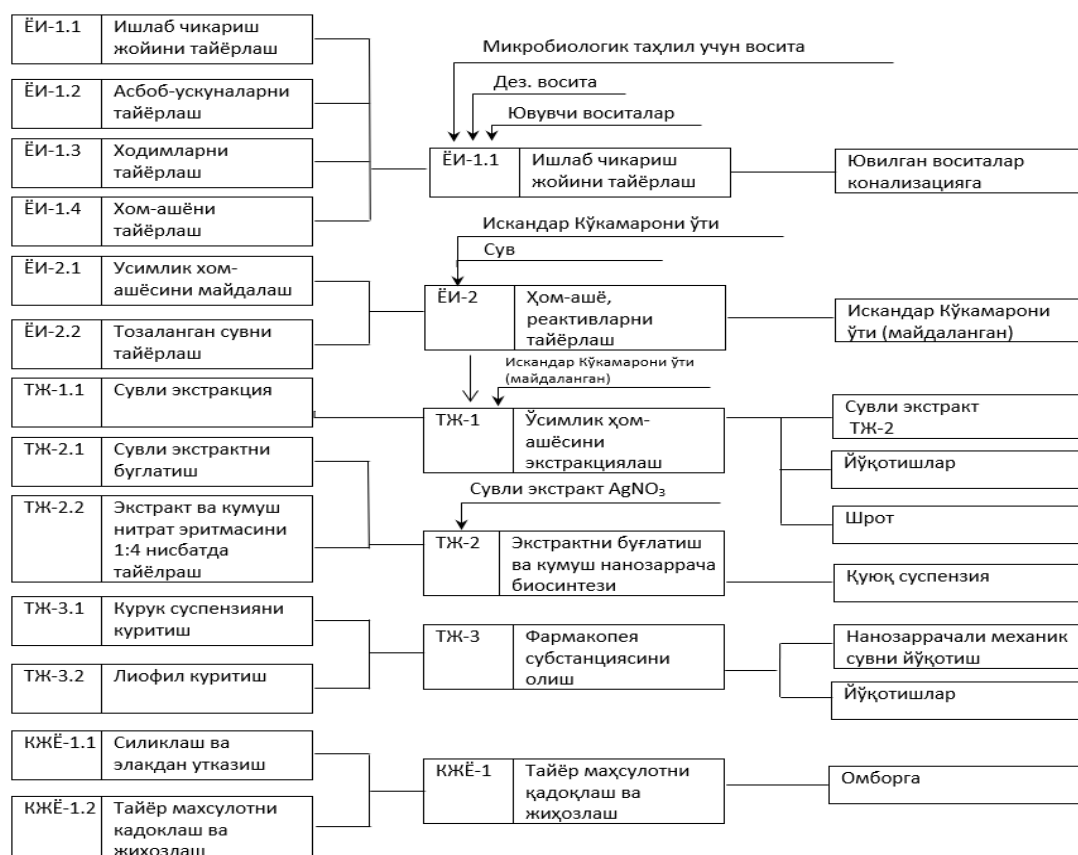
Барча намуналардаги суспензиянинг рН қиймати 5,5–6,2 ни ташкил этган ва тажриба давомида барқарор бўлди. Биосинтез жараёнининг ҳарорати кўтарилиши нанозаррачалар ҳосил бўлишининг тезлашишига олиб келди.

Шу мунособат билан, кумуш нанозаррачалар сақловчи суспензияни олишда экстракт ва кумуш нитрати 1:4 нисбатда олинди, бунда Искандар кўкамаронини 5,0 л суюқ экстрактига 20,0 л 0,01 н кумуш нитрат эритмаси қўйилди ва аралаштирилди ҳамда аралашманинг оч жигаррангдан то тўқ жигарранггача ранг ўзгариши кузатилди, 50 дақиқадан сўнг ранг ўзгариши тўлиқ тўхтади. Сўнг циркуляцион вакуум–буғлатиш аппарати ёрдамида суспензия қуюқлаштирилди ва лиофил курутгич қўлланилган ҳолда 85,6 г куруқ кукун олинди.

«Искандар кўкамарони куруқ экстракти кумуш нанозаррачалар билан» субстанциясининг технологик ва аппаратура чизмалари 1- ва 2-расмларда келтирилган.



1-расм. Субстанция ишлаб чиқаришнинг аппаратура ва специфик жиҳозлар схемаси



2-расм. «Искандар кўкамарони куруқ экстракти кумуш нанозаррачалар билан» доривор субстанциясининг технологик чизмаси

Олинган субстанция намуналари ўз таркибида биологик фаол моддалар сифатида флавоноидлар йиғиндиси ва кумуш нанозаррачаларини сақлайди. Шу сабаб тадқиқотимизнинг кейинги босқичида субстанция таркибидаги кумушнинг миқдорини аниқлаш мақсадга мувофиқ бўлди, тадқиқотлар масс-спектрометрия усули (ICP-MS) ёрдамида амалга оширилди (3-жадвал).

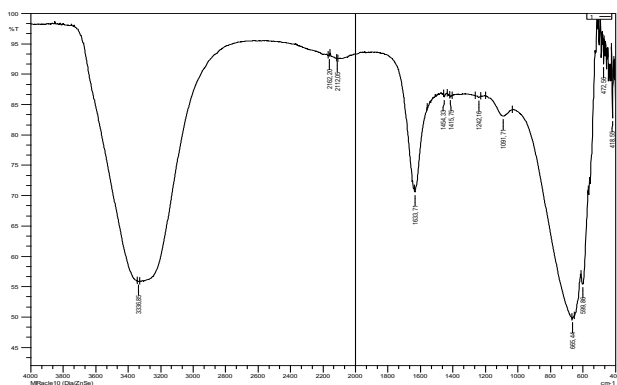
3-жадвал

Суспензия ва куруқ субстанциядаги кумушнинг миқдори

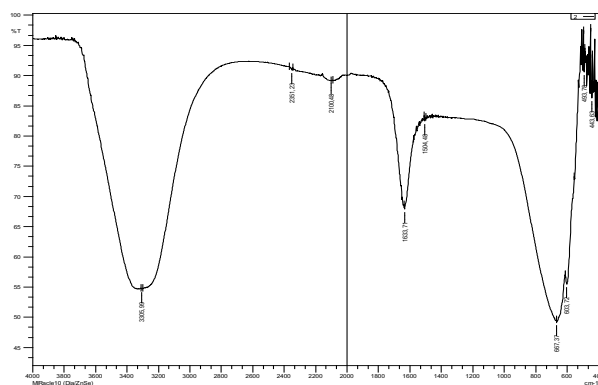
Элемент	Суспензия		Куруқ концентрланган кукун	
	МГ/КГ	%	МГ/Г	%
Кумуш	1219,189	0,12%	200681,388	20%

Жадвалдаги маълумотлардан кўришиб турибдики, суюқ моддада кумушнинг миқдори 0,12% ни, куруқ кукун таркибида эса 20% ни ташкил этган. Шундай қилиб, куруқ субстанциядан фойдаланиш лаборатория тадқиқотлари олиб борилганда ва дори восита ишлаб чиқариш жараёнида қулай ва тежамкор ҳисобланади.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида кумуш нанозаррачаларнинг ҳосил бўлиш жараёни таҳлили олиб борилди. Искандар Кўкамарони экстракти таркибида кўп миқдордаги флавоноидлар ва иккиламчи метаболитлар мавжуд бўлиб, улар оксидланиш-қайтарилиш потенциалига эга ва қайта тикловчи вазифасини бажаради (3 ва 4-расмлар).

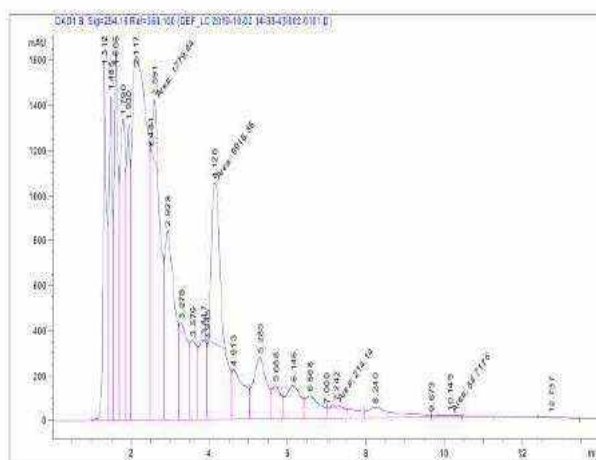


3-расм. *Scutellaria Iscanderi* L. дастлабки экстрактивнинг ИҚ-спектр ютулиши

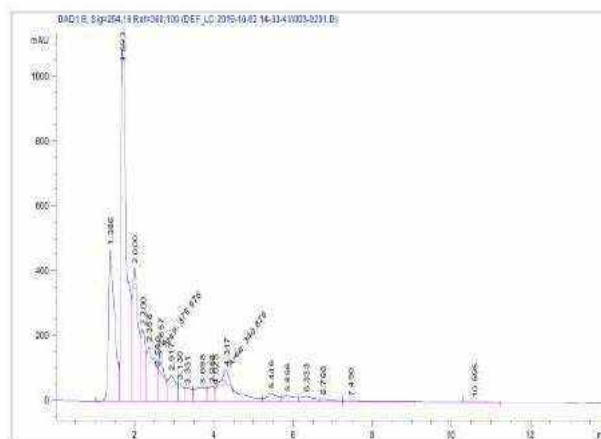


4-расм. *Scutellaria Iscanderi* L. экстракти ва кумуш нанозаррачалари суспензиясининг ИҚ-спектр ютулиши

Тақдим этилган ИҚ-спектрларда ютилиш жойида қуйидаги характерли чўққиларни ажратиш мумкин: $3336\text{-}3305\text{ см}^{-1}$, $2112\text{-}2100\text{ см}^{-1}$, 1633 см^{-1} , $1454\text{-}1504\text{ см}^{-1}$, 1091 см^{-1} , $400\text{ -}667\text{ см}^{-1}$. Маълумки, бу чўққилар спиртда ёки фенол бирикмаларидаги гидроксил гуруҳларининг валентлик тебраниш ёки С-О фенол, С-Н ароматик ҳалқанинг функционал гуруҳлари билан боғлиқ. Текширилган экстрактларнинг спектри 3336 см^{-1} диапазонида кенг ютулиш чизиғини ўз ичига олади, бу эса спирт ва фенол бирикмалардаги -ОН гуруҳларининг тебранма валентликларни билдиради. Кумуш нитрат эритмаси Искандар кўкамарони экстракти билан ўзаро таъсирдан сўнг 3336 см^{-1} ўрнига 3305 см^{-1} чизиғи кузатилди, бу эса экстракт таркибидаги фенол бирикмаларнинг гидроксил гуруҳлари кумуш ионларини қайта тиклаш ва нанозаррачаларни шакллантиришда иштирок этганлигини кўрсатади. Искандар кўкамарони таркибида флавоноид бирикмаларни, хусусан, кумуш нанозаррачалар ҳосил бўлишида иштирок этадиган лютеолин, апигенин, кверцетин, рутин борлигини ҳисобга олиб, *Scutellaria Iscanderi* L. нинг сувли ажратмаси ва кумуш нанозаррача суспензиясининг таркибига кўра алоҳида флавоноидларга нисбатан қиёсий хроматографик таҳлили ўтказилди.



5-расм. *Scutellaria Iscanderi* L. экстракти хроматограммаси (Флавоноидларни аниқлаш: рутин, лютеолин, кверцетин, апигенин)



6-расм. *Scutellaria Iscanderi* L. экстракти кумуш нанозаррачалари билан хроматограммаси

Дастлаб, стандартларнинг хроматограммалари олинди ва уларнинг тутилиш вақтлари аниқланди: кверцетин – 7,2 дақиқа, рутин – 2,59 дақиқа, апигенин – 10,1 дақиқа, лютеолин – 4,1 дақиқа.

Сўнг, Искандар кўкамаронининг дастлабки экстракти эритмасининг ва ҳосил бўлган кумуш нанозаррачалар сақлаган суспензиясининг хроматограммаси олинди. Тадқиқот натижалари 5 ва 6-расмларда келтирилган. Тақдим этилган расмдан кўриниб турибдики, хроматограммада 254 нм соҳада чўққилар кузатилади, уларнинг тутилиш вақтлари лютеолин - 4,1 дақиқа, рутин - 2,59 дақиқа, кверцетин - 7,2 дақиқа, апигенинлар - 10,1 дақиқада борлигини изохлайди.

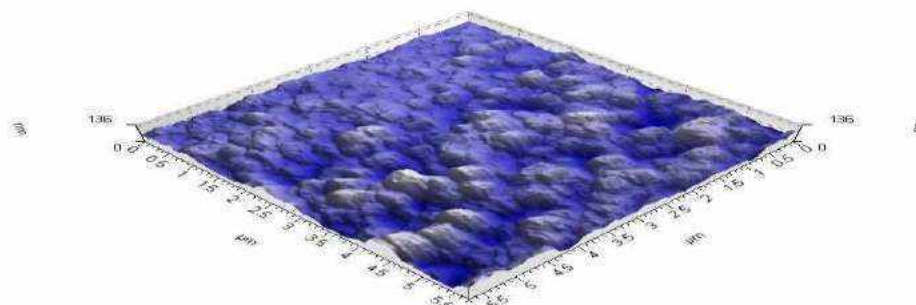
Таҳлил натижаларига кўра, кумуш нанозаррачалар сақлаган суспензия намуналарида кверцетин умуман йўқлиги, лекин лютеолин (4,3 дақиқа), рутин (2,6 дақиқа), апигенинларнинг (10,1 дақиқа) характерли чўққилари сақланиб қолганлиги, аммо уларнинг таркиби 0,0039 мг/г, 0,05 мг/г ва 0, 1419 мг/г гача пасайганлиги кўрсатилган. Хроматографик таҳлилнинг умумлаштирилган натижалари 4-жадвалда келтирилган.

4- жадвал

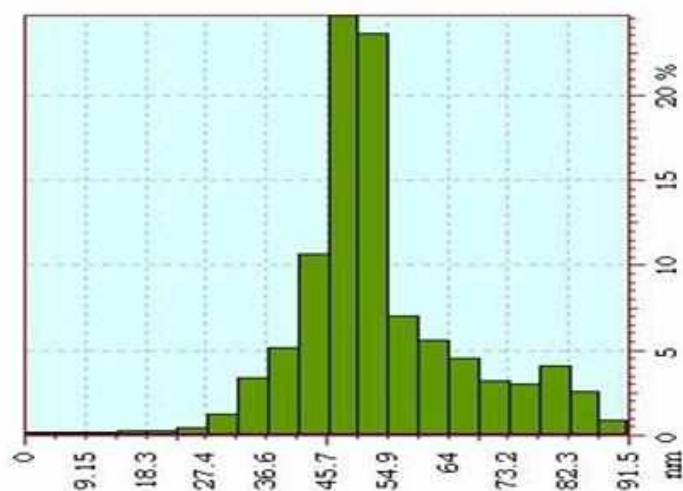
Scutellaria Iscandera L. экстракти ва субстанция таркибидаги айрим флавоноидларнинг миқдори

Стандарт номи	Флавоноидлар миқдори, мг/г	
	Scutellaria Iscanderi L. экстракти	«Искандар кўкамарони куруқ экстракти кумуш нанозаррачалар билан» субстанцияси
Апигенин	0,3650	0,1402
Кверцетин	0,0145	0
Рутин	0,2371	0,0510
Лютеолин	0,0062	0,0039

«Искандар кўкамарони куруқ экстракти кумуш нанозаррачалар билан» субстанциясининг келгуси тадқиқотларини олиб бориш учун ҳосил бўлган нанозаррачаларнинг шакли ва ўлчамини ўрганиш мақсадга мувофиқ эди. Шундай қилиб, атом-кучланишли микроскопия усулида субстанциянинг микроскопик расмлари олинди (7,8-расмлар). Хусусан, кумуш нанозаррачалари сферик шаклга эга бўлиб, уларнинг катталиги 45,7 нм (заррачалар умумий сонидан 25% ни ташкил этди), асосий фракциянинг тарқалиши (81%) 36,6 нм дан 64 нм ни ташкил этди.



7-расм. Кумуш нанозаррачали субстанциянинг АКМ 5.5x5.5 мкм² майдонидаги тасвири



**8-расм. Кумуш нанозаррачаларининг атом-кучланишли
микроскопиядаги микроскопик таҳлили**

Кейинги боскичда субстанциянинг бактерия ва замбуруғларга қарши самарасини ўрганиш мақсадга мувофиқ бўлди. Тадқиқотлар «Дори воситаларини стандартлаштириш илмий маркази» МЧЖ нинг микробиологик лабораториясида ўтказилди.

5-жадвал

**Микроорганизмларнинг сезувчанлигини баҳолаш натижалари ва кумуш
нанозаррачалари билан ўсиш зоналарни диаметрларини ингибирлаш**

Тест –штаммлар	Микроорганизмлар ўсган зоналарнинг ингибирлаш диаметри		
	0,5%	0,25%	0,125%
Staphylococcus aureus ATCC 25923	32 mm	27 mm	25 mm
Bacillus subtilis ATCC 6633	40 mm	38 mm	36 mm
Candida albicans ATCC 885-653	38 mm	34 mm	30 mm

Тадқиқотлар натижалари кўрсатишича (5-жадвал), текширилаётган субстанциянинг энг юқори самарадорлиги *Bacillus subtilis* ATCC 6633 га нисбатан кузатилди ва бунда ингибирлаш зонанинг диаметри 36-40 мм ни, *Candida albicans* ATCC 885-653 да ингибирлаш зонанинг диаметри - 30-38 мм, шунингдек *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 да ингибирлаш зонанинг диаметри - 25-32 мм ни ташкил этди.

Диссертациянинг «**S-SILVER гел технологиясини ишлаб чиқиш**» деб номланган тўртинчи бобида гел дори шаклининг мақбул таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Олиб борилган кўплаб тажрибалар натижасида, қуйидаги мақбул гел таркиби тақлиф қилинди:

Искандар кўкамарони қуруқ экстракти кумуш нанозаррачалар билан-
0,5 мг

Карбомер 934,974 - 1,5 г

Натрий гидроксид, 10% - 0,7 мл

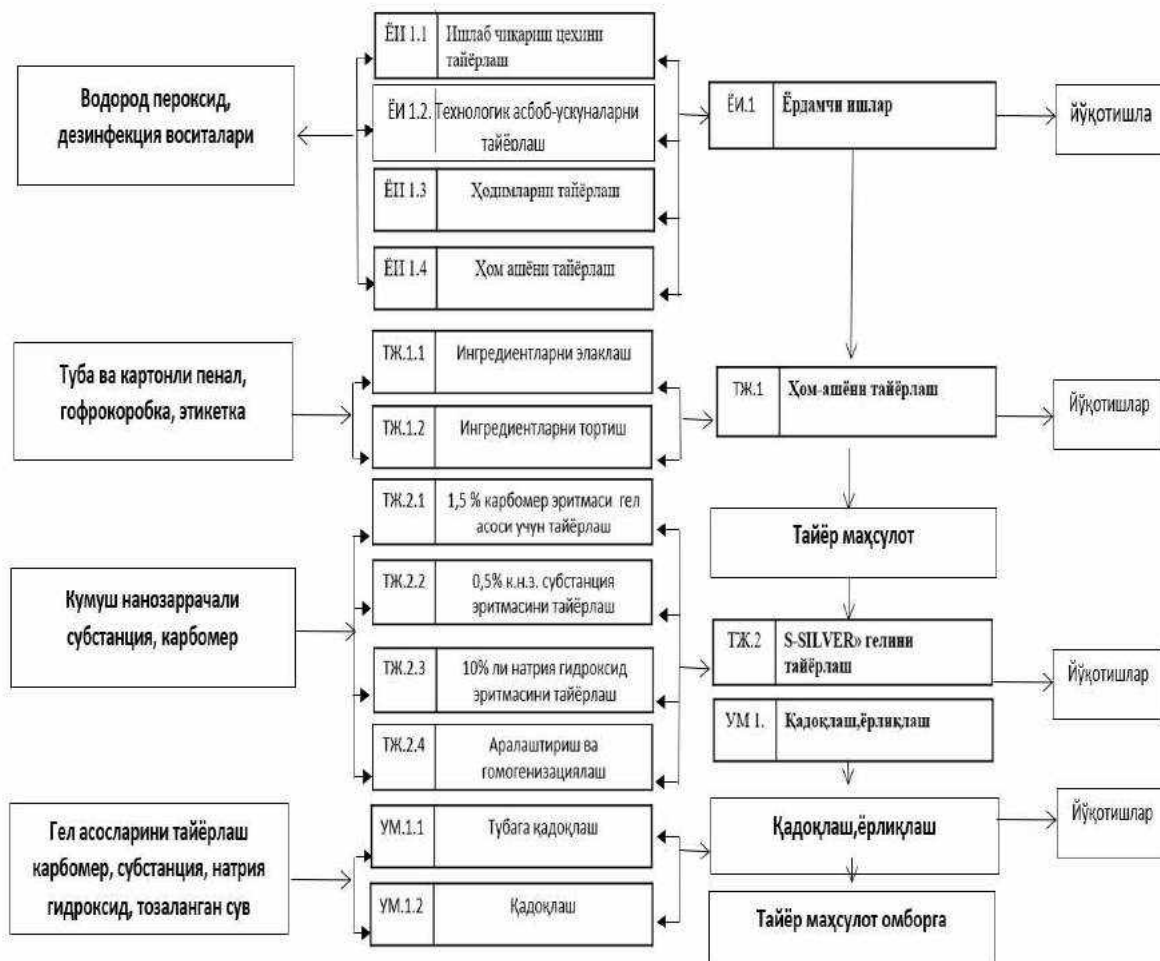
Тозаланган сув - 100 г гача.

100 г гелни тайёрлаш учун:

1,5 г аниқ тортилган карбомер шиша стаканчага солинди, устига 92,3 мл тозаланган сув солиб 3-4 дақиқа давомида 45-50°C ҳароратдаги сув ҳаммомида аралаштирилди, дисперс ҳолатга келгач 5-6 соатга бўкиш учун қолдирилди (1-масса). Алоҳида, 0,5 г «Искандар кўкамарони куруқ экстракти кумуш нанозаррачалар билан» субстанцияси аниқ тортилиб, хавончада майдаланади ва 5 мл тозаланган сув солиб, 50-60 °С ҳароратда сув ҳаммомида 15-20 дақиқа давомида эритишга қолдирилади. Биринчи массага эритилган субстанция кўшилади ва аралаштирилади. Бундай ҳолда, рангсиз гел жигарранг- кулранг рангга ўзгаради ва ўзига хос ҳидга эга бўлади. Сўнг, ҳосил булган гелга 0,7 мл 10% NaOH эритмаси кўшилади, бир хил консистенция ҳосил бўлгунча аралаштирилади. Тайёр гел кенг оғизли қора шишали бурама қолпоқли банкачаларга қадоқланди.

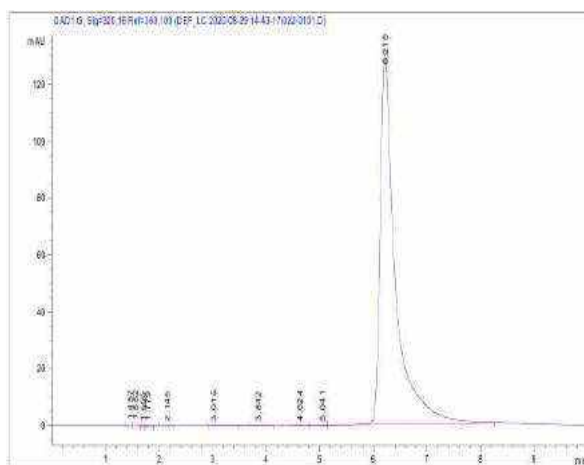
9-расмда «S-SILVER» гелини тайёрлаш технологик чизмаси келтирилган.

Ишлаб чиқилган гелнинг сифат ва миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш учун умумий фармакопея мақоласи «Суртмалар» ва бошқа меъёрий ҳужжатларда кўрсатилган талаблар бўйича тажрибалар олиб борилди. Натижада куйидаги сифат кўрсаткичлари аниқланди: ташқи кўриниши, чинлиги, бир хиллиги, рН қиймати, ёт моддалар, миқдорий тахлили, микробиологик тозаллиги ва уларнинг барчаси МХ талабларига мос келди.

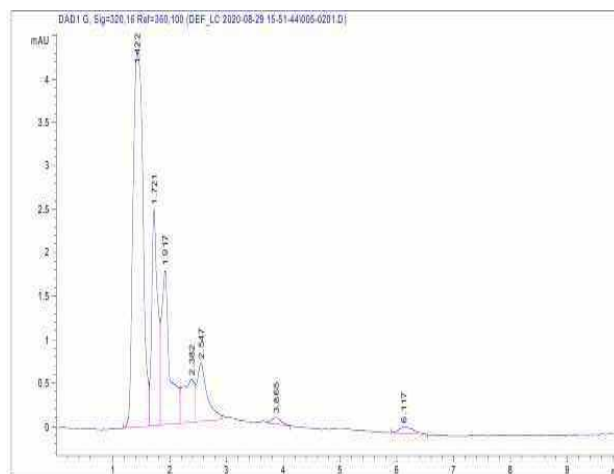


9-расм. «S-SILVER» гелини олиниш технологик жараёнининг чизмаси

Гел таркибидаги флавоноидлар (апигенин бўйича) миқдорий таҳлил усулини ишлаб чиқишда юқори даражадаги сезгир ва унифицирланган таҳлил қилиш усулларида бири - ЮССХ усулидан фойдаланилди.



10-расм. Апигенин стандарти хроматограммаси.



11-расм. «S-SILVER» гел намунаси хроматограммаси (апигенин флавоноиди миқдори).

«S-SILVER» гели таркибидаги флавоноидлар миқдори апигенинга нисбатан аниқланди. Бунда дастлаб апигенин стандартининг хроматограммаси олинди (10-расм). Хроматограммадан кўришиб турибдики, апигенин стандарти учун чўққининг тутилиш вақти 6,2 дақиқани ташкил этади.

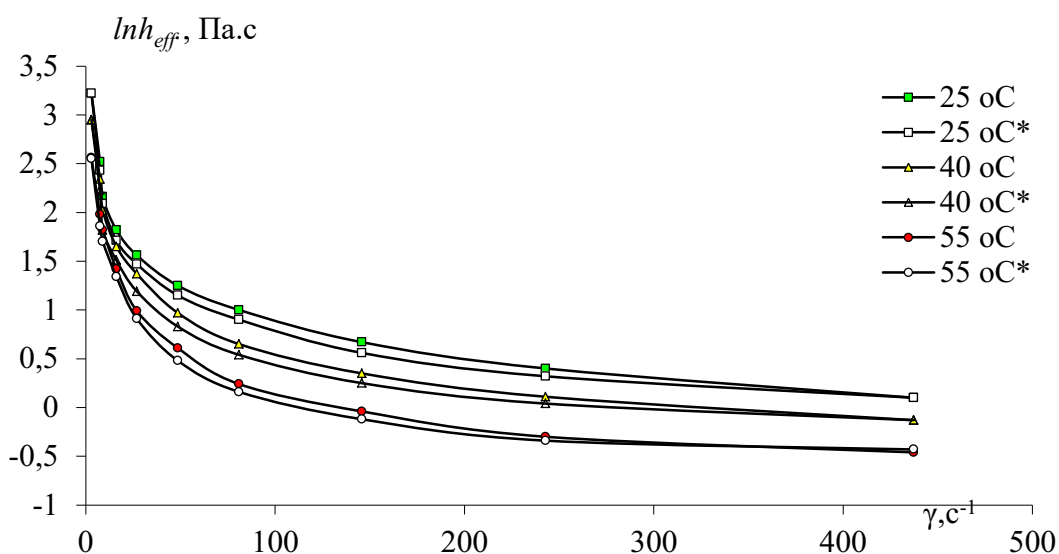
«S-SILVER» гел намунасининг хроматограммасида (11-расм) 320 нм соҳада чўққилар кузатилади, уларнинг тутилиш вақтлари 6,1 дақиқани ташкил этиб, апигенин мавжудлигини тавсифлайди. Миқдорий таҳлил натижаларига кўра, «S-SILVER» гелининг намуналаридаги апигенин флавоноиди миқдори -0,0009 мг/г ни ташкил этди.

«S-SILVER» гелининг реологик хусусиятларини ўрганиш.

Юмшоқ дори шаклларнинг сифати, хусусан гел шаклининг самарадорлиги, уларнинг ёпишқоқлиги, тиксотропик хусусияти, оқувчанлиги, механик барқарорлиги ва динамик оқим коэффицентининг мақбул қийматлари билан белгиланади. Таҳлил қилинаётган гел намуналарининг структуравий ва механик параметрлари Реотест-2 ротацион вискозиметрида, S/S₁ цилиндрлар тизимидан ташкил топган Z константаси = 5,6 бўлган катакдан ҳамда асбобнинг α кўрсаткичи 1-режимда 25°C, 40°C, 55°C ҳароратларда аниқланди.

Белгиланган ҳарорат шароитида таҳлил қилинган гел намуналари учун силжиш тезлигига қараб силжиш кучланишини ва самарали ёпишқоқликни аниқлаш учун тадқиқотлар ўтказилди. Олинган маълумотларга кўра, деформация кучларининг кучайиши таъсирида якуний силжиш кучларининг ошиши ва самарали ёпишқоқликнинг пасайиши ўрганилаётган гел намуналарида структурани мавжудлигини тасдиқлайди. Олинган натижалар асосида самарали ёпишқоқликнинг ($\ln \eta_{eff}$) тезлик градиентига ($\dot{\gamma}$) боғлиқлиги

шаклида турли ҳароратларда: 25°C, 40°C, 55°C, реограммалар тузилган (расм 12).



12-расм. Самарали қовушқоқлик логарифмининг ($\ln \eta_{eff}$) турли ҳароратлардаги градиент тезлигига (γ) боғлиқлик графиги

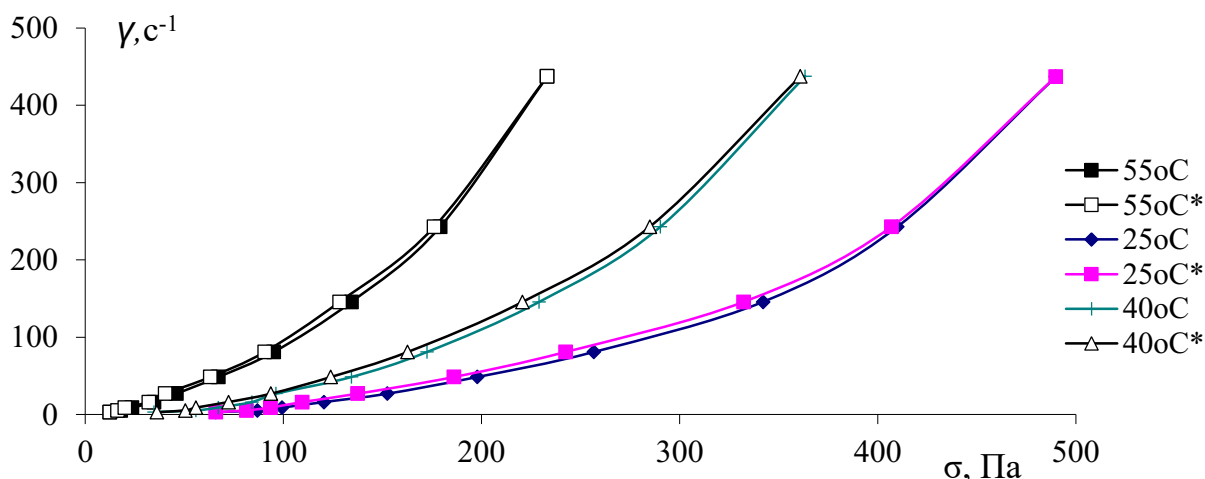
25°C, 40°C, 55°C – тўғридан тўғри ўлчов (γ ошиб бориши),
25°C*, 40°C*, 55°C* – тескари ўлчов (γ камайиб бориши).

Барча ҳолатларда, силжиш майдонининг таъсири кучайиши билан, яъни тезлик градиентининг ошиши билан чизиқли булмаган $\ln \eta_{eff}$ нинг пасайиши кузатилади, бундан ташқари $\gamma \rightarrow 50 \text{ с}^{-1}$ га етгунча сезиларли кескин пасайиш кузатилади, сўнг $\ln \eta_{eff}$ нинг $\gamma \rightarrow 500 \text{ с}^{-1}$ гача нисбатан секин пасайиши кузатилади. Бундай ҳолда ҳароратнинг намунанинг ёпишқоқлигига (яъни суюқликга) сезиларли таъсири кузатилади ва ҳарорат ошиши билан реограммалар $\ln \eta_{eff}$ нинг кичик қийматлари ва γ нинг катта қийматлари минтақасига силжишади.

Реограммалар тўғридан-тўғри (қийматини ошириш билан) ва тескари ўлчашда (қийматини пасайтириш билан) силжиш майдонида самарали ёпишқоқлик $\ln \eta_{eff}$ жихатидан сезиларли даражада фарқ қилиши аниқланди. Бу айниқса $\gamma = 50 - 350 \text{ с}^{-1}$ оралиғида заиф ифодаланган гистерезис эффекти кўринишида яққол намоён бўлади. Бу эса танланган ҳарорат оралиғида силжиш майдони таъсирида гел компонентларининг тузилишини, сезиларли деформацияга асосланган структура шаклланишини кўрсатади.

Гистерезис эффектини мавжудлигини таҳлил қилиш учун турли ҳароратларда гел учун тезлик градиентининг (γ) силжиш кучланишига (τ) боғлиқлиги кўринишида реограммалар тузилди (13-расм).

25°C, 40°C, 55°C ҳароратда гистерезис таъсирини ёрқин намоён бўлиши 100-500 с^{-1} тезлик градиенти оралиғида гел намунасида структуравий ўзгариш содир бўлишини тасдиқлайди. Эҳтимол, γ ва ҳароратнинг ушбу минтақасида намунанинг тузилиши сезиларли даражада кескин бузилади.



13-расм.Тезлик градинтини (γ) силжиш кучланишга (σ) боғлиқ реограммаси

25°C хароратда меҳаник барқарорлик қиймати 1,85 ни ташкил қилади, бу кумуш нанозаррачаларини сақлаган гелнинг юқори тиксотропик хусусиятларини тасдиқлайди ва юмшоқ дори шаклини ишлаб чиқаришнинг технологик жараёнида юзага келадиган босимлардан кейин структуранинг тикланишини таъминлайди.

25°C хароратда таҳлил қилинган гелнинг динамик оқимининг коэффицентлари $K_{d1}=34,92\%$; $K_{d2}=92,38\%$ ташкил этди, бу эса гелни тери ва шиллик пардаларга қўлланганда, ҳамда технологик жараён мобайнида гел тизимини қониқарли тақсимланишини тасдиқлаш имконини беради.

«S-SILVER» гелнинг микробларга қарши фаоллиги қаттиқ озуқа муҳитидаги агарда диффузия усулида олиб борилиб, маълум концентрациялардаги стандарт ва гел намуналарининг синовларида ҳосил бўлган тест микробларнинг ўсиши тўхтаган зоналарнинг ўлчамларини таққослаш орқали ўрганилди.

Термостатда инкубация қилинганидан сўнг, таққосланган препаратлар эритмалари таъсирида ҳосил бўлган микроорганизмлар ўсиши тўхтаган зоналар, HiAntibiotic Zone Scale-CPW 297 микробиологик ўлчагич ёрдамида 1 мм аниқликда ўлчанди. Синов намуналарининг микробиологик фаоллиги зоналарнинг ўлчами билан баҳоланди (6-жадвал).

6-жадвал

«S-SILVER» гел ва «Сулфаргин» суртмалари таъсирида микроорганизмлар ўсиши тўхтаган зоналар

Препарат	Эритма концентрацияси	Микроорганизмларнинг ўсиши тўхтаган зона, мм	
		St. Aureus	E. coli
«S-SILVER» - гел (0,1% кумуш)	0,1%	28,3 ± 0,5	24,6 ± 0,5
	0,05%	24,3 ± 0,5	19,3 ± 0,5
	0,025%	19,6 ± 0,5	17,6 ± 0,5
«Сулфаргин» - мазь, Латвия (1% кумуш)	1%	28,6 ± 0,6	24,3 ± 0,5
	0,5%	24,3 ± 0,5	19,6 ± 0,5
	0,25%	20 ± 0,5	17,3 ± 0,5

6-жадвалдан кўриниб турибдики, «S-SILVER» гелидаги кумуш миқдори «Сулфаргин» суртмасидан 10 барабар кам бўлишига қарамай, «S-SILVER» гел ва «Сулфаргин» суртма препаратлари бактерияларга қарши эквивалент таъсирга эга.

«S-SILVER» гелнинг барқарорлиги ва сақлаш муддати табиий усулда амалга оширилди. Тажрибанинг давомийлиги 2,5 йилни ташкил этди, ҳар 6 ойда препаратни барча сифат ва миқдорий кўрсаткичлари КФМ талаблари бўйича текширилди ва уларга жавоб бериши тасдиқланди. «S-SILVER» гелнинг яроқлилиқ муддати 2 йил этиб белгиланди.

Олиб борилган илмий тадқиқот ишлари асосида тажриба саноат регламенти тузилди. Препаратнинг тажриба синовлари КҚ МЧЖ «REMEDY» фармацевтик корхонасида ўтказилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор маҳаллий табиий хом ашё асосида «яшил синтез» усулида «Искандар кўкамарони куруқ экстракти кумуш нанозаррачалар билан» субстанциясини олиш технологияси тақлиф этилди.

2. Атом кучланишли микроскопия усулида кумуш нанозаррачаларнинг морфологияси: ўлчами ва шакли ўрганилди. «Дори воситаларини стандартлаш илмий маркази» МЧЖда ўтказилган микробиологик синовлар ёрдамида субстанциянинг граммусбат ва грамманфий бактерияларга нисбатан бўлган фаоллиги белгиланди. Субстанциянинг сифатини назорат қилиш учун сифат ва миқдорий таҳлил усуллари тавсия этилди.

3. Юқори самарали суюқлик хроматография ва ИҚ-спектроскопия усуллари ёрдамида апигенин, лютеолин, рутин, кверцетин каби флавоноидларнинг кумуш нанозаррачаларини ҳосил бўлишидаги таъсири исботланди.

4. Илк бор «S-SILVER» гелининг муайян илмий асосланган таркиби, мақбул ишлаб чиқариш технологияси ҳамда сифатини назорат қилиш учун сифат ва миқдорий таҳлил усуллари тавсия этилди.

5. Субстанция ва «S-SILVER» гелининг фармакологик фаоллиги ва безарарлигини аниқлаш бўйича клиник олди синовлар ўтказилди. Изланишлар натижаларига асосан уларнинг безарарлиги ва юқори замбуруғларга қарши ҳамда антибактериал самараси исботланди.

6. «Искандар кўкамарони куруқ экстракти кумуш нанозаррачалар билан» доривор субстанция учун меъёрий ҳужжатлар мажмуаси яратилиб, ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тиббиёт амалиётида қўллашга ва ишлаб чиқаришга руҳсат олинди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ШЕРМАТОВА ИРОДА БАХТИЁР Қизи

**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА
МЕТОДОМ ЗЕЛЕННОГО СИНТЕЗА И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА
ИХ ОСНОВЕ**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.1.PhD/Far49.

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.ziyo.net).

Научный руководитель:	Исмаилова Мохинур Гафуровна доктор фарм. наук, профессор
Официальные оппоненты:	Юнусова Халида Маннановна доктор фарм. наук, профессор Абдулладжанова Нодира Гуломжановна доктор химических наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «3» марта 2022 года в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38 факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 028). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «14» 02 2022 года.
(Реестр протокола рассылки № 28 от «14» 02 2022 г.).



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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, кожные заболевания занимают четвертое место среди причин инвалидности, после анемии, туберкулеза и заболеваний органов чувств. В связи с этим, для профилактики и лечения данных заболеваний важное значение приобретает синтез новых субстанций с использованием инновационных технологий, в частности, содержащих наночастицы благородных металлов, и разработка на их основе технологии готовых лекарственных форм, а также исследование их эффективности и практической безвредности с целью внедрения в медицинскую практику.

В настоящее время во всем мире проводятся исследования по синтезу наночастиц серебра для лечения ран и воспалительных заболеваний кожи, разработка и стандартизация лекарственных средств на их основе. В связи с этим, особое внимание уделяется разработке технологии получения наночастиц металлов методом «зеленого синтеза», осуществлению оценки качества с использованием современных методов анализа, разработке нормативных документов.

В результате реформ, осуществляемых в нашей Республике в последние годы, проводятся научные исследования по быстрому развитию фармацевтической отрасли на основе мировых стандартов, производству препаратов с высокой терапевтической активностью на основе лекарственных растений, внедрению в местные предприятия. В четвертой главе Концепции развития фармацевтической отрасли Республики Узбекистан на 2020 – 2024 годы определены важные задачи по «...разработке новых технологий получения биологически активных веществ из растений, микроорганизмов и животных, предназначенных для применения в фармацевтической отрасли»². В связи с этим, важное значение приобретает разработка технологии новой комбинированной субстанции, содержащей наночастицы серебра и сухой экстракт лекарственных растений, обладающей антимикробной и противовоспалительной активностью, а также создание лекарственных форм на их основе и оценка их качества.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации мер, обозначенных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-2911 от 20 апреля 2017 года «О мерах по созданию благоприятных условий для ускоренного развития фармацевтической промышленности республики», ПП-3489 «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», ПП-3968 от 12 октября 2018 года «О мерах по упорядочению

²Постановление №ПП-4554 Президента Республики Узбекистан от 30 декабря 2019 года. «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан».

сферы народной медицины», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В области получения наночастиц серебра и их практического применения заслуживают внимания работы ученых Института химии и физики полимеров АН РУз Н.Н.Мусаева, Ш.Нажмудинова, Х.Е.Юнусова, также ученых Центра развития нанотехнологий при АН РУз К.Мукимова, М.Н.Ташпулатовой, Д.А.Джураевой.

В мировом масштабе необходимо отметить исследования, проводимые Jon Ju, M.Hasan, C.N. Lok, S V.K.Harma, M.K.Rai, J.R.Morones, J.S.Kim, И.В.Лагута, О.А.Зейналовым, О.В.Чижик, Ю. А.Крутиковым, А.В.Вегера, В.Афанасьевым по технологии получения наночастиц металлов, препаратов на их основе, а также изучению их терапевтической эффективности.

Настоящая диссертационная работа является новым проводимым научным исследованием по разработке технологии, стандартизации новой субстанции и готовой гелевой лекарственной формы, содержащей наночастицы серебра и сухой экстракт Шлемника Искандера.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья и координационных соединений и внедрение их в медицинскую практику».

Целью исследования является разработка высокоэффективной технологии получения субстанции, содержащей сухой экстракт Шлемника Искандера и наночастицы серебра, а также разработка на ее основе технологии гелевой лекарственной формы антимикробного и противовоспалительного действия.

Задачи исследования:

научное обоснование выбора оптимального местного лекарственного растения, используемого для фитосинтеза наночастиц серебра;

разработка технологии получения субстанции, содержащей сухой экстракт флавоноидсодержащего лекарственного растения и наночастицы серебра, установление оптимальных технологических параметров процесса фитосинтеза;

исследование характеристик полученной субстанции– формы и размера наночастиц, качественных и количественных характеристик;

подбор оптимального научно-обоснованного состава и разработка технологии получения геля «S-SILVER»;

изучение качественных и количественных характеристик геля, полученного по предлагаемому составу;

установление условий хранения и сроков годности геля «S-SILVER»;

разработка нормативных документов на лекарственную субстанцию и гель «S-SILVER», предоставление их в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз с целью получения разрешения на производство и применение в медицинской практике.

Объектом исследования является экстракт флавоноидсодержащего растения Шлемник Искандера, лекарственная субстанция на его основе, содержащая наночастицы серебра, а также «S-SILVER» гель.

Предметом исследования явилась разработка технологии получения субстанции, содержащей наночастицы серебра методом «зеленого синтеза», также разработка состава и технологии геля на основе полученной субстанции и подготовка соответствующих нормативных документов.

Методы исследования. При выполнении работы использованы современные технологические, физические, физико-химические (ВЭЖХ, ИК-спектроскопия, плазмо-индуктивно связанная масс-спектрометрия (ICP-MS), атомно-силовая микроскопия (АСМ)), микробиологические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в качестве восстанавливающего агента для получения наночастиц серебра методом «зеленого синтеза» предложен экстракт Шлемника Искандера;

разработана технология получения лекарственной субстанции с наночастицами серебра;

микробиологическим методом исследована антимикробная активность субстанции по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям;

впервые разработана технология получения гелевой лекарственной формы, обладающей антимикробной и противогрибковой активностью содержащей наночастицы серебра;

определена специфическая активность и безвредность разработанных препаратов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы условия хранения и сроки годности для субстанции «Сухой экстракт травы Шлемника Искандера с наночастицами серебра» и лекарственной формы «S-SILVER» гель;

разработана нормативно техническая документация на субстанцию и гелевую лекарственную форму «S-SILVER»;

разработаны опытно-промышленные регламенты на субстанцию и гелевую лекарственную форму «S-SILVER».

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных физико-химических,

химических, технологических, фармакологических методов анализа, а также апробацией их в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в научном обосновании получения субстанции с наночастицами серебра методом «зеленого синтеза», разработка на ее основе состава и технологии гелевой лекарственной формы, обладающей высокой терапевтической эффективностью, а также в разработке современных методов стандартизации, обеспечивающих качество данных лекарственных средств.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что разработкой и утверждением нормативно-технической документацией на субстанцию «Сухой экстракт травы Шлемника Искандери с наночастицами серебра». Производство таких лекарственных средств имеет важное значение в социально-экономическом плане и позволит расширить арсенала импортозамещающих зарубежных препаратов.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке технологии лекарственных субстанций и гелевых препаратов на основе наночастиц серебра:

В ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» утверждена Временная фармакопейная статья (ВФС 42 Уз-4557-2021) и получено разрешение на применение в медицине (DV/M 03805/04/21). В результате появляется возможность производства субстанции, используемой при получении местных лекарственных средств для лечения кожных заболеваний.

В ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» представлена Фармакопейная статья предприятия на готовую лекарственную форму «S-SILVER» гель (письмо Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-3.280 от 15 октября 2020 года); В ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» письмо №29/01-425 от 20 января 2020 года). В результате данного проекта появится возможность эффективного и безопасного лечения грибковых заболеваний кожи;

В результате проведенных доклинических испытаний доказана фармакологическая специфическая активность субстанции и геля, полученного на его основе (письмо № 8н-3/280 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 15 октября 2018 года). В результате предоставлена возможность производства препаратов с достоверной антибактериальной активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 5 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 научные статьи в научных

изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 2 статьи опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации под названием «**Нанотехнология, методы получения наночастиц и их свойства**» приводится литературный обзор о нанотехнологии и его применение в медицине, механизм образования фитосинтеза и роль наночастиц серебра для организма человека. Также в данной главе приведены данные о разных методах получения наночастиц металлов, в том числе методика «зеленого синтеза», которая была использована для фитосинтеза субстанции с наночастицами серебра, также приведены сведения о гелевой лекарственной форме и технологии получения гелей на основе карбопола.

Во второй главе диссертации «**Объекты и методы исследования. Методы проведения основных технологических процессов**» приведены объекты исследования и методики проведения всех физико-химических, технологических и микробиологических исследований, используемых при разработке технологии и стандартизации субстанции и геля «S-SILVER».

Третья глава диссертации, названная «**Технология получения лекарственной субстанции Сухой экстракт травы Шлемника Искандера с наночастицами серебра**», посвящена исследованиям по разработке технологии фитосинтеза субстанции с наночастицами серебра, оценке ее качества и отработке данной технологии в промышленных условиях.

Фитосинтез наночастиц серебра осуществлен при помощи экстрактов растений, в которых биологически активные вещества - флавоноиды, выступают в роли агента, восстанавливающего ионы серебра до наносостояния. В связи с этим, на первом этапе исследований предстояло получить экстракт с высоким содержанием биологически активных веществ. Для получения водного извлечения *Scutellaria Iscanderi* L. с максимальным содержанием суммы флавоноидов, исследования проводили при различных температурных режимах (табл.1).

Таблица 1

Влияние температуры экстракции на извлечение различных флавоноидов

Флавоноиды	Влияние температуры на содержание флавоноидов в водном экстракте (гидромодуль 1:4)			
	30 °С	40 °С	50 °С	60 °С
	Содержание флавоноидов в водном экстракте <i>Scutellaria Iscanderi</i> L. концентрация мг/г			
Апигенин	0,015708	0,017768	0,032708	0,035708
Кверцетин	0,050557	0,065557	0,013557	0,014557
Рутин	0,155127	0,177127	0,227127	0,237127
Лютеолин	0,120709	0,123709	0,130709	0,131709

Как видно из представленных данных, максимальное извлечение апигенина, кверцетина, рутина и лютеолина в водном экстракте наблюдается при температуре 60°С.

Далее, нами была приготовлена суспензия водного экстракта Шлемника Искандера с 0,01 н раствором нитрата серебра в различных соотношениях, при этом, в процессе фитосинтеза наночастиц наблюдалось изменение окрашивания образовавшейся суспензии через различные промежутки времени (табл.2).

Как показали, проведенные исследования, наиболее интенсивное изменение цвета происходит при соотношении экстракт: нитрат серебра = 1:4. При этом начало изменения цвета при комнатной температуре наблюдалось по истечении 14 минут и продолжалось до истечения 55 минут от начала смешивания. Изменение цвета свидетельствует об увеличении концентрации наночастиц серебра, а также росте размера частиц.

pH суспензии во всех образцах варьировал от 5,5 до 6,2 и являлся стабильным в течение всего эксперимента. Увеличение температуры биосинтеза способствовало ускорению образования наночастиц.

Для получения суспензии наночастиц серебра брали экстракт и нитрат серебра в соотношении 1:4. Для этого в 5,0 л жидкого экстракта Шлемник Искандера добавляли 20,0 л 0,01 н нитрата серебра и по истечении 50 минут, наблюдали полную остановку изменения цвета от светло-коричневого до темно-коричневого.

Таблица 2

Влияния технологических параметров на образование наночастиц серебра

Соотношение Экстракт+нитрат серебра	Время начала биосинтеза (изменение цвета от желто-коричневого), через (...) мин.		Время остановки изменения цвета через (...) мин.	
	t=20-25°С	t=50°С	t=20-25°С	t=50°С
1:1	10	8	40	38

1:2	12	10	45	42
1:3	13	10	50	48
1:4	14	11	55	53
1:5	14	12	60	58
1:6	16	14	65	62
1:7	17	16	70	65
1:8	18	17	75	73
1:9	18	17	80	78
1:10	20	18	90	88
1:15	22	20	120	115
1:20	24	21	180	175
2:3	13	10	50	48
2:5	15	12	55	52
3:4	10	8	40	38
3:5	12	10	52	48

После этого суспензию сгущали с помощью циркуляционного вакуум-выпарного аппарата до объема 5,0 л. Далее с использованием лиофильной сушки получали сухой порошок. Так, из 5,0 л густой суспензии нами получено 85,6 г сухого порошка субстанции с наночастицами серебра. Аппаратурная и технологическая схемы получения субстанции «Сухой экстракт травы Шлемника Искандери с наночастицами серебра» представлена на рис. 1 и 2.

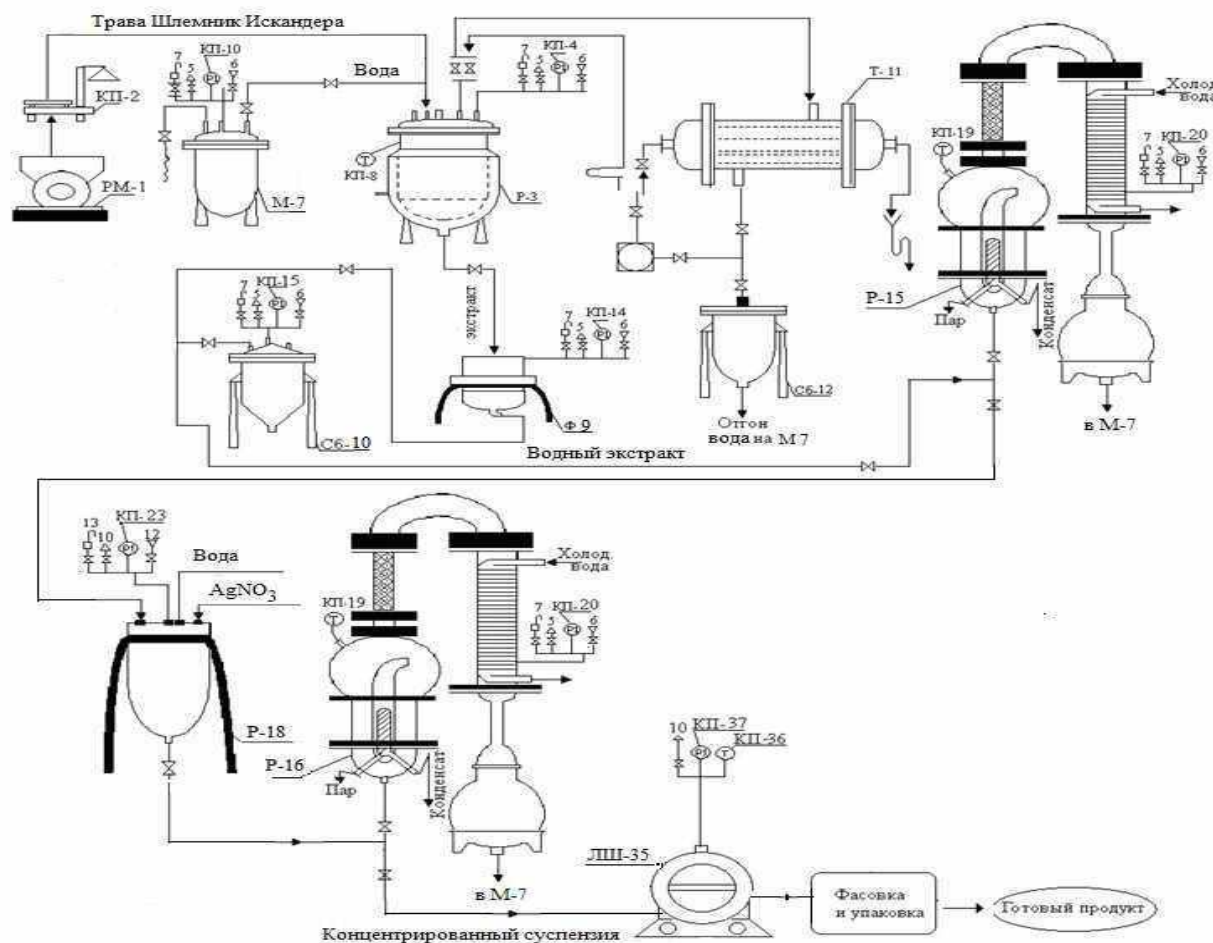


Рис.1- Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования

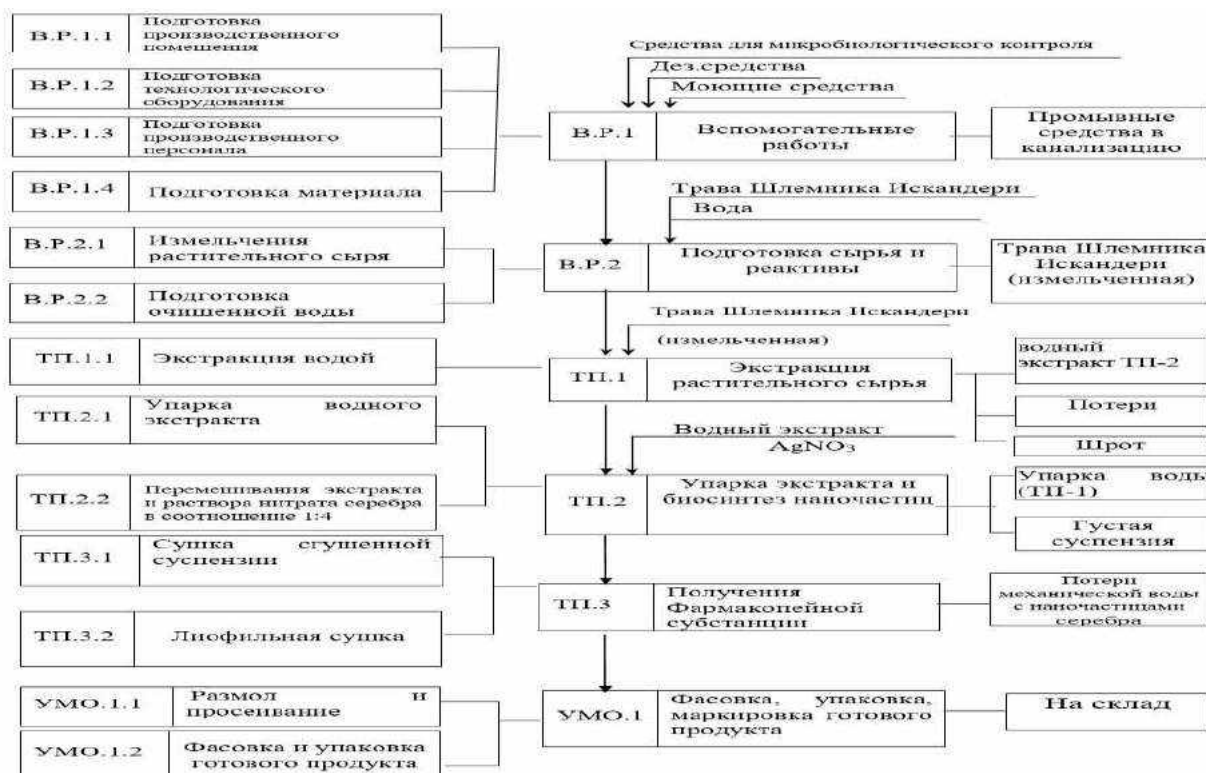


Рис.2-Технологическая схема субстанции «Сухой экстракт травы Шлемника Искандера с наночастицами серебра»

Полученные нами образцы субстанции в качестве биологически активных веществ в своем составе содержат как сумму флавоноидов, так и наночастицы серебра.

В связи с этим, следующим этапом исследований являлось установление количественного содержания серебра в полученной субстанции, исследования проводили методом масс-спектрометрии (ICP-MS) (табл.3.)

Таблица 3

Количественное содержание серебра в суспензии и порошке субстанции

Элемент	Суспензия		Сухой концентрированный порошок	
	Мг/кг	%	мг/г	%
Серебро	1219,189	0,12%	200681,388	20%

Из данной таблицы видно, что количественное содержание серебра в жидкой субстанции составляет 0,12%, а в сухом порошке его содержание составляет 20%. Таким образом использование сухой субстанции: во-первых удобно для использования при лабораторных исследованиях; во вторых является экономичным для дальнейшего использования в производстве лекарственных препаратов. На следующем этапе исследований изучен процесс образования наночастиц серебра. Экстракт Шлемника Искандера содержит большое количество флавоноидов и вторичных метаболитов, которые обладают окислительно-восстановительным потенциалом и выполняют функцию восстановителей (рис.3 и 4).

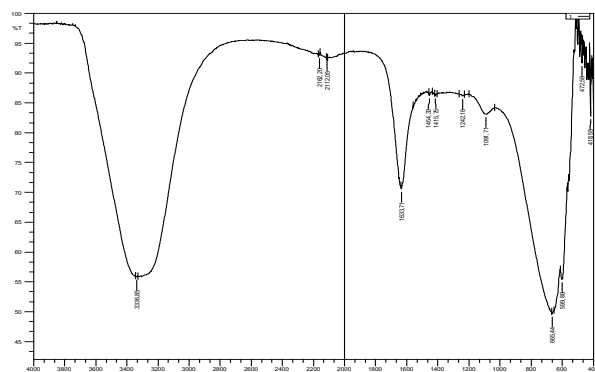


Рис.3. ИК-спектры поглощения исходного экстракта *Scutellaria Iscanderi L.*

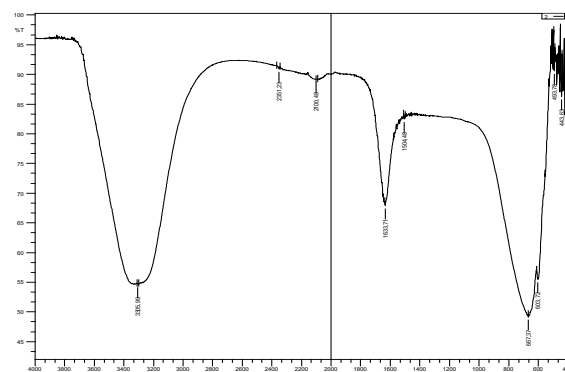


Рис.4. ИК-спектры поглощения суспензии экстракта *Scutellaria Iscanderi L.* с наночастицами серебра.

В представленных ИК-спектрах, можно выделить следующие характерные пики в области поглощения: $3336-3305\text{ см}^{-1}$, $2112-2100\text{ см}^{-1}$, 1633 см^{-1} , $1454-1504\text{ см}^{-1}$, 1091 см^{-1} , $400-667\text{ см}^{-1}$. Известно, что эти пики связаны с валентными колебаниями гидроксильных групп в спиртах или фенольных соединениях, функциональных группах С-О фенола, С-Н ароматического кольца. В спектре исследуемых экстрактов присутствует широкая полоса поглощения в области 3336 см^{-1} , которая относится к валентным колебаниям ОН-групп в спиртах и фенольных соединениях. После взаимодействия раствора AgNO_3 с экстрактом *Scutellaria Iscanderi L.* вместо полосы при 3336 см^{-1} наблюдается полоса при 3305 см^{-1} , что позволяет предположить, что гидроксильные группы фенольных соединений, входящих в состав экстракта, принимают участие в восстановлении ионов серебра и формировании наночастиц.

Учитывая, что *Scutellaria Iscanderi L.*, содержит флавоноидные соединения, в частности лютеолин, апигенин, кверцетин, рутин, участвующие в образовании наночастиц серебра, проведено сравнительное хроматографическое исследование водного извлечения *Scutellaria Iscanderi L.* и суспензии с наночастицами серебра по содержанию в них отдельных флавоноидов.

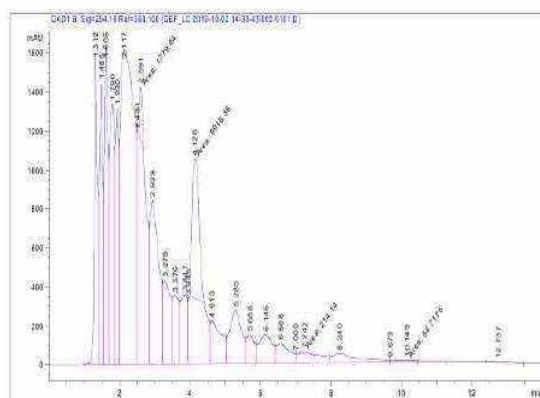


Рис.5. Хроматограмма экстракта *Scutellaria Iscanderi L.* (Определение флавоноидов: рутин, ютеолин, верцетин, апигенин).

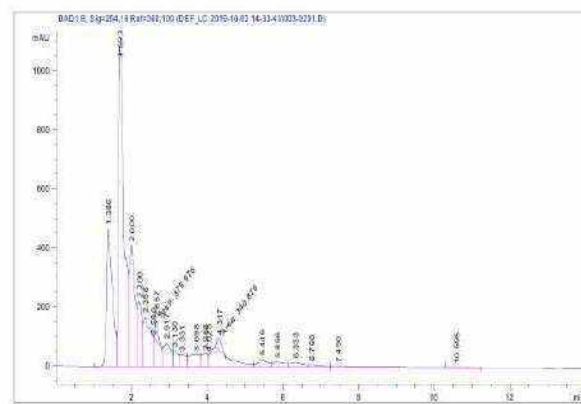


Рис.6. ВЭЖХ-хроматограмма экстракта *Scutellaria Iscanderi L.* с наночастицами серебра.

Для начала были сняты хроматограммы стандартов: кверцетина–7,2 минут, рутина–2,59 минут, апигенина–10,1 минут, лютеолина–4,1 минут.

Далее, была снята хроматограмма раствора исходного экстракта *Scutellaria Iscanderi* L. (рис.5.) и суспензии экстракта *Scutellaria Iscanderi* L. с уже образовавшимися в нем наночастицами серебра. Результаты проведенных исследований отображены на рис.6. Как видно из представленного рисунка, на хроматограмме наблюдаются пики в области 254 нм, время удерживания (мин) которых характеризует присутствие кверцетина на 7,2 минуте, рутина–2,59 минуте, апигенина–10,1 минуте, лютеолина – 4,1 минуте.

В соответствии с результатами анализа, содержание флавоноидов в образцах суспензии с наночастицами серебра показывает полное отсутствие кверцетина, а пики, характеризующие лютеолин (4,3 минута), рутин (2,6 минута), апигенин (10,1 минута) сохраняются, хотя их содержание снизилось до показания 0,0039 мг/гр, 0,05 мг/гр и 0,140198 мг/гр соответственно. Обобщенные результаты хроматографического анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4

Количественное содержание некоторых флавоноидов в экстракте *Scutellaria Iscanderi* L. и субстанции

Названия стандарта	Содержание флавоноидов, мг/г	
	Экстракт <i>Scutellaria Iscanderi</i> L.	Субстанция
Апигенин	0,365	0,140198
Кверцетин	0,014557	0
Рутин	0,237127	0,05
Лютеолин	0,0062	0,0039

Для дальнейшего исследования субстанции с наночастицами серебра, было целесообразным исследовать форму и размеры образовавшихся наночастиц.

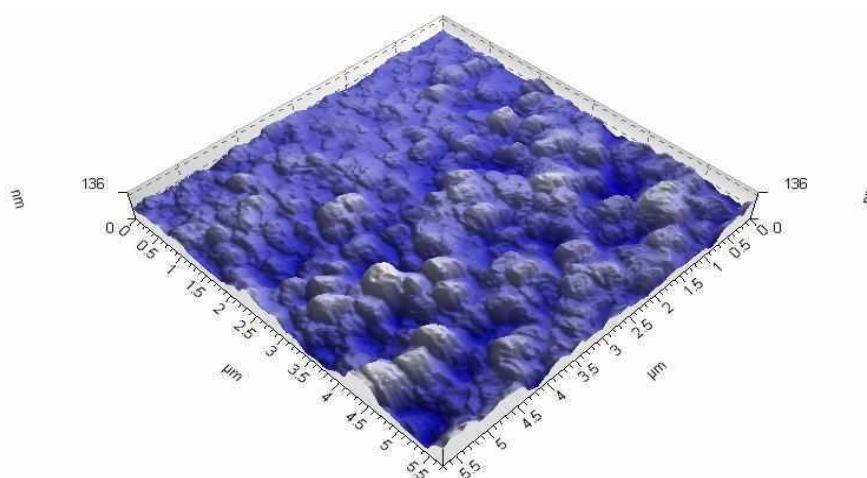


Рис.7. Пространственное АСМ- изображение субстанции с наночастицами серебра при площади сканирования 5.5x5.5 мкм²

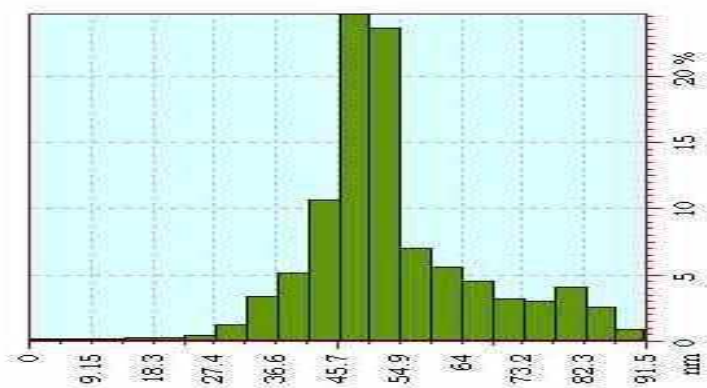


Рис.8. Микроскопическое изучение наночастиц серебра, полученное при помощи экстракта *Scutellaria Iscanderi* L. атомно- силовой микроскопией

Таким образом, были сняты микроскопические изображения субстанции с наночастицами серебра методом атомно-силовой микроскопии (рис.7,8). В частности, наночастицы серебра имели сферическую форму, а их размеры составили 45,7 нм (25 % от общего числа частиц) с разбросом основной фракции (81%) от 36,6 нм до 64 нм.

На следующем этапе было целесообразно исследовать антибактериальный и противогрибковый эффект субстанции. Исследования были проведены в микробиологической лаборатории ООО «Научный центр стандартизации лекарственных средств».

Таблица 5

Оценка чувствительности и диаметры ингибирования зон роста микроорганизмов наночастицами серебра

Тест –штаммы	Диаметры зон ингибирования роста микроорганизмов		
	0,5%	0,25%	0,125%
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	32 mm	27 mm	25 mm
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	40 mm	38 mm	36 mm
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	38 mm	34 mm	30 mm

Результаты проведенных исследований (таб.5.) показали, что наибольшая эффективность исследуемого образца отмечается по отношению к *Bacillus subtilis* ATCC 6633-диаметр зоны ингибирования составил 36-40 мм и *Candida albicans* ATCC 885-653 -диаметр зоны ингибирования составил 30-38 мм, также *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 - диаметр зоны ингибирования составил 25-32 мм.

В четвертой главе диссертации, названной «Разработка технологии «S-SILVER» геля с наночастицами серебра», приведены результаты исследований по разработке состава и технологии оптимальной гелевой лекарственной формы.

В результате проведенных многочисленных экспериментов нами предложен следующий оптимальный состав геля:

Сухой экстракт травы Шлемника Искандера с наночастицами серебра - 0,5 мг

Карбомер 934, 974 – 1,5 г

Натрия гидроксида 10%- 0,7 мл

Вода очищенная – до получения 100 г массы.

Для приготовления 100 г геля:

Взвешивали точную навеску 1,5 г карбомера, помещали в стеклянный стакан, добавляли очищенную воду, перемешивали, оставляли на 6 ч для набухания (1 масса). Отдельно взвешивали точную навеску 0,5 г субстанции «Сухой экстракт травы Шлемника Искандера с наночастицами серебра», измельчали в ступке, добавляли 5 мл очищенной воды и растворяли в течение 15-20 минут на водяной бане при температуре 50-60⁰С. В первую массу добавляли растворенную субстанцию и тщательно перемешивали. При этом бесцветный гель приобретал коричневато-сероватый оттенок и обладал специфическим запахом. К гелю добавляли 0,7 мл 10%-го раствора NaOH и перемешивали до однородной консистенции. Готовый гель фасовали и упаковывали в стеклянные флаконы из темного стекла с навинчивающимися крышками.

Технологическая схема производства представлена на рисунке 9.

Для определения качественных и количественных показателей геля проведены исследования, согласно требованиям общей фармакопейной статьи «Мази» и других НД. При этом такие показатели, как внешний вид, подлинность, однородность, значение рН, посторонние примеси, количественное определение, микробиологическая чистота соответствовали требованиям НД.

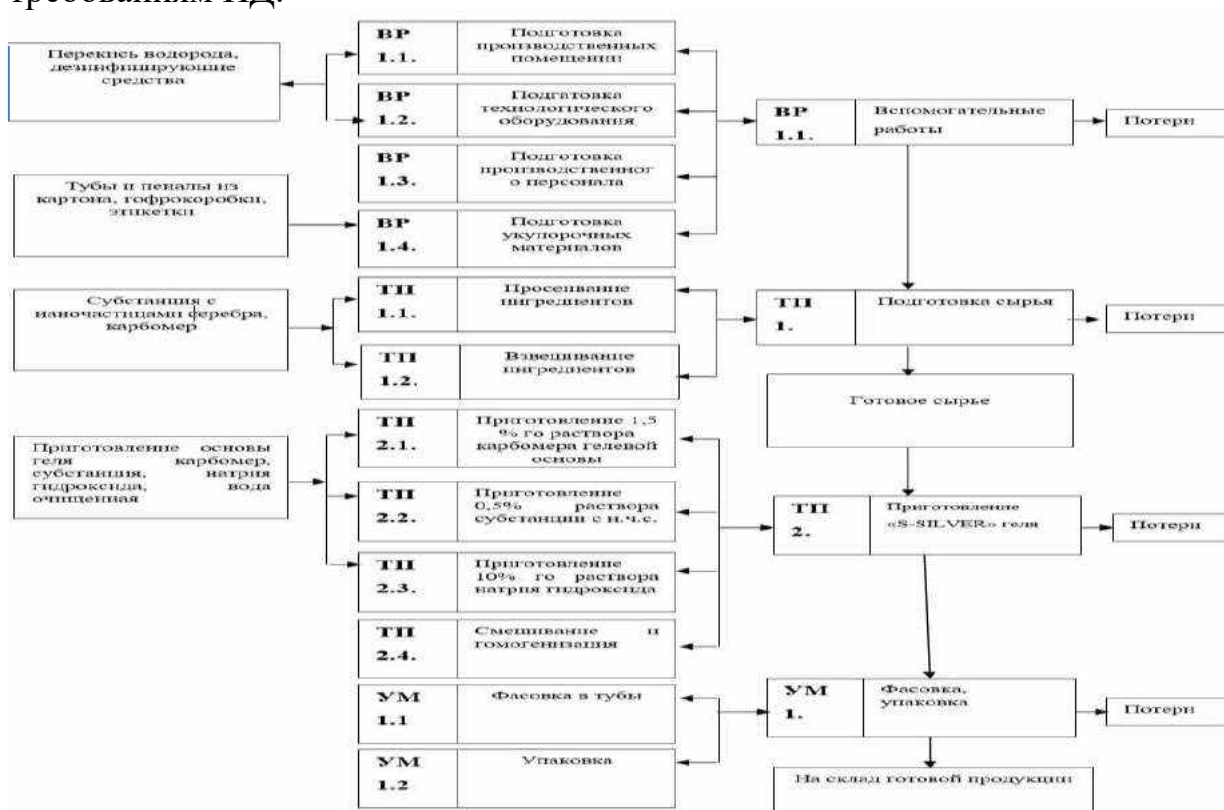


Рис.9. Схема технологического производства «S-SILVER» геля.

Для разработки методики количественного анализа геля был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии как один из высокочувствительных и унифицированных методов анализа. На данном этапе мы определили количественное содержание апигенина в образце «S-SILVER» геля с наночастицами серебра. Для начала была снята хроматограмма стандарта апигенина (рис.10.).

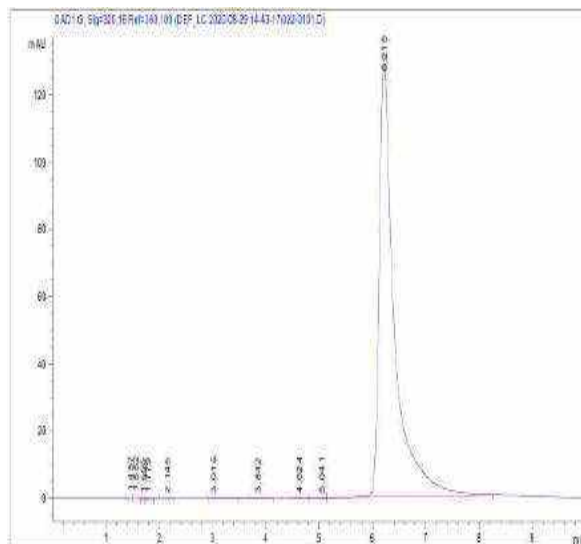


Рис.10. Хроматограмма стандарта апигенин

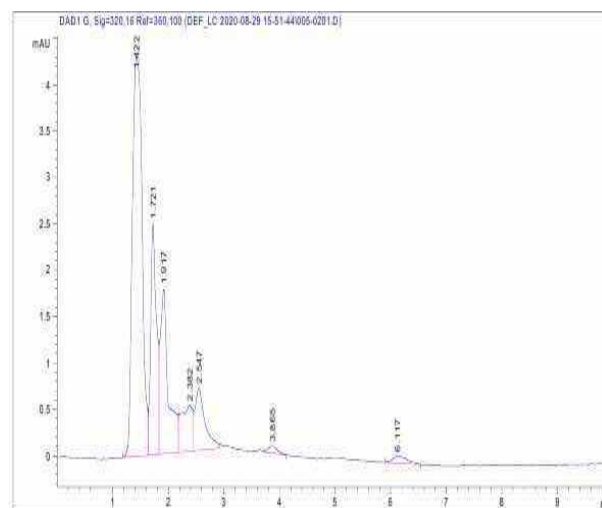


Рис.11. Хроматограмма образца «S-SILVER» геля с наночастицами серебра

Из хроматограммы видно, что время удерживание пика для стандарта апигенина составляет 6,2 мин.

Далее, была снята хроматограмма образца «S-SILVER» геля с наночастицами серебра (рис.11). Как видно из представленного рисунка, на хроматограмме наблюдаются пики в области 320 нм, время удерживания которых 6,1 мин, характеризует присутствие апигенина. В соответствии с результатами количественного анализа содержание флавоноида апигенин в образцах «S-SILVER» геля с наночастицами серебра составляет 0,0009 мг/г.

Изучение реологических свойств «S-SILVER» геля. Качество мягких лекарственных форм, в частности гелевой формы определяется оптимальными значениями их эффективной вязкости, тиксотропности, пластичности, механической стабильности, коэффициентом динамического течения. Данные структурно-механических показателей анализируемых образцов геля изучали при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с использованием системы ячейки «цилиндр-цилиндр» S/S₁ (константа ячейки z = 5,6) при температурах 25°C, 40°C, 55°C.

Проведены исследования по определению напряжения сдвига и эффективной вязкости в зависимости от скорости сдвига для анализируемых образцов геля при указанных температурных режимах. Согласно полученным данным, увеличение предельного напряжения сдвига и уменьшения эффективной вязкости под воздействием возрастающих сил деформации, является подтверждением наличия структуры в исследуемых образцах геля. На основе полученных результатов, построены реограммы в

виде зависимости эффективной вязкости ($\ln \eta_{eff}$) от градиента скорости ($\dot{\gamma}$) при различных температурах: 25 °С, 40 °С, 55 °С, представленных на рис.12.

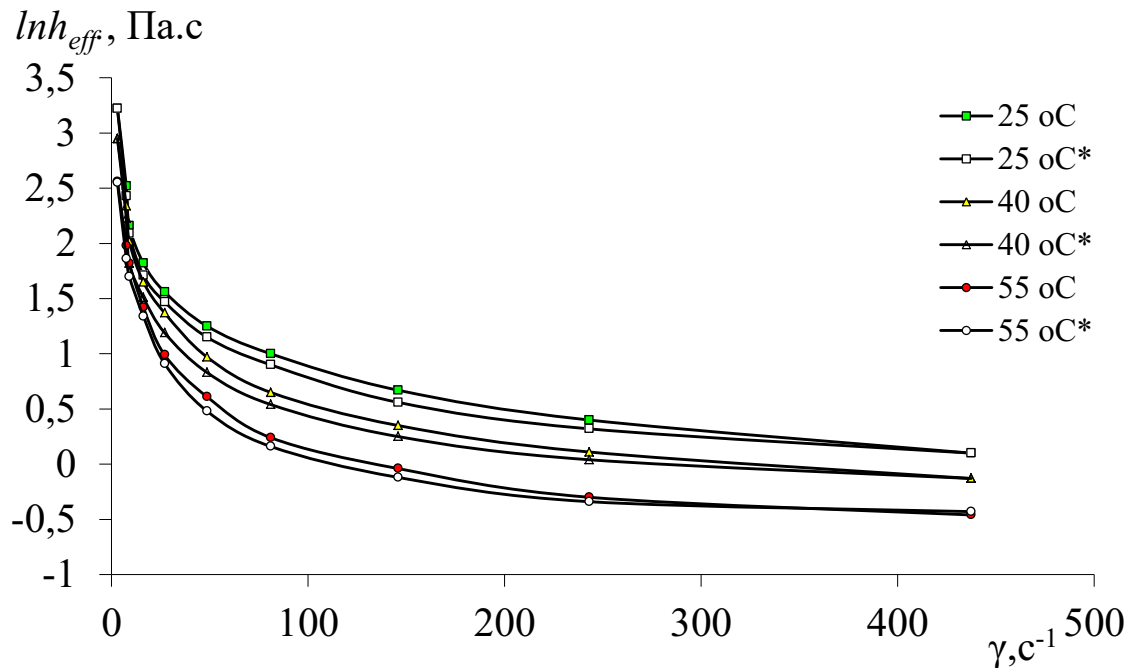


Рис.12. График зависимости эффективной вязкости ($\ln \eta_{eff}$) от градиента скорости ($\dot{\gamma}$) при различных температурах

25°С, 40°С, 55°С – прямое измерение (при росте $\dot{\gamma}$),

25°С*, 40°С*, 55°С* – обратное измерение (при снижении $\dot{\gamma}$).

Во всех случаях с повышением воздействия сдвигового поля, т.е. с ростом градиента скорости наблюдается непрямолинейное снижение $\ln \eta_{eff}$, причем, происходит заметно резкое снижение до достижения $\dot{\gamma} \rightarrow 50 \text{ с}^{-1}$, далее умеренное медленное снижение $\ln \eta_{eff}$ до $\dot{\gamma} \rightarrow 500 \text{ с}^{-1}$. При этом наблюдается существенное влияние температуры на вязкость (т.е. текучесть) образца и с ростом температуры реограммы смещаются в область малых значений $\ln \eta_{eff}$ и больших значений $\dot{\gamma}$.

Обнаружено, что кривые зависимости, т.е. реограммы, заметно различаются по показателям эффективная вязкость $\ln \eta_{eff}$ при прямом (при росте значения $\dot{\gamma}$) и обратном измерении (при снижении значения $\dot{\gamma}$) его значений в сдвиговом поле. Это особенно ярко проявляется в интервале $\dot{\gamma} = 50 - 350 \text{ с}^{-1}$ в виде слабовыраженного гистерезисного эффекта. Это свидетельствует о структурировании, заметном деформационно-упорядоченном структурообразовании составляющих геля при воздействии сдвигового поля в выбранной области температуры.

Для анализа наличия гистерезисного эффекта построили реограммы в виде зависимости градиента скорости ($\dot{\gamma}$) от напряжения сдвига (τ) для геля при различной температуре (рис.13).

Яркое проявление гистерезисного эффекта при 25°С, 40°С, 55°С подтверждает протекание структурного изменения в образце геля в области градиента скорости 100-500 с⁻¹. Видимо, происходит заметно резкое разрушение структуры образца в этой области $\dot{\gamma}$ и температуры.

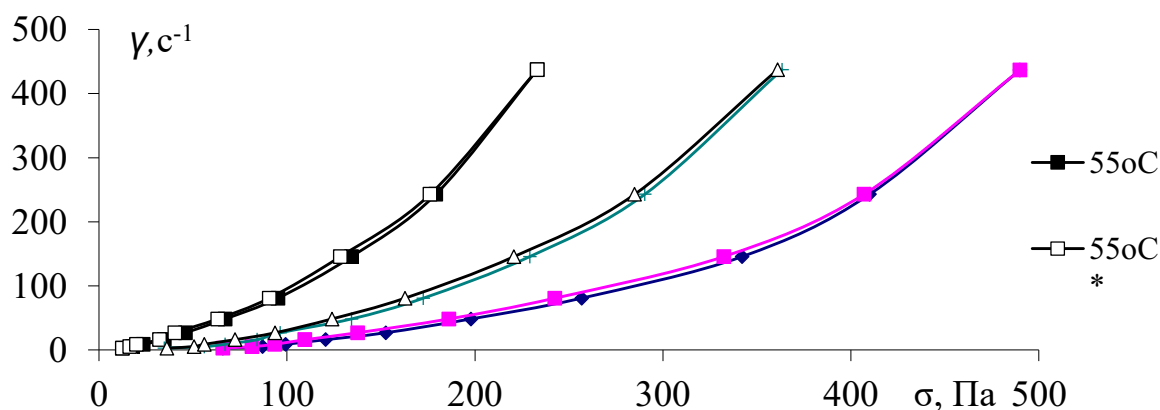


Рис.13. Зависимость градиента скорости (γ) от напряжения сдвига (σ) геля

При температуре 25°C значение механической стабильности равно 1,85, что подтверждает высокие тиксотропные свойства исследуемого геля с наночастицами серебра, обеспечивающие восстановление структуры после приложенных напряжений, возникающих при технологическом процессе изготовления данной мягкой лекарственной формы.

Коэффициенты динамического течения анализируемого геля при температуре 25°C составили $K_{d1}=34,92\%$; $K_{d2}=92,38\%$, что позволяет утверждать о удовлетворительной степени распределения системы при нанесении на кожные покровы и слизистую, а также во время технологического процесса приготовления.

Сравнительное исследование антимикробной активности «S-SILVER» геля.

Антимикробную активность изучали методом диффузии в агаре на плотной питательной среде путём сравнения размеров зоны задержки роста тест-микробов, образующихся при испытании растворов определённых концентраций стандартного образца и испытуемого образца.

После инкубации в термостате измеряли зоны задержки роста микроорганизмов, образуемые растворами сравниваемых препаратов, микробиологической линейкой-лекало Hi Antibiotic Zone Scale - CPW 297 с точностью до 1 мм. По размерам зон оценивали микробиологическую активность исследуемых образцов (таб.6).

Несмотря на то, что содержание серебра в «S-SILVER» геле в 10 раз меньше, чем в мази «Сульфаргин», как видно из таблицы 6, оба препарата оказали равнозначное антимикробное действие.

Таблица 6

Зоны подавления роста микроорганизмов под воздействием «S-SILVER» и препарата «Сульфаргин» - мазь, Латвия

Препарат	Концентрация Раствора (Серебро)	Зоны подавления роста микроорганизмов, мм	
		St. Aureus	E. coli
«S SILVER» - гель(0,1% серебра)	0,1%	28,3 ± 0,5	24,6 ± 0,5
	0,05%	24,3 ± 0,5	19,3 ± 0,5
	0,025%	19,6 ± 0,5	17,6 ± 0,5

«Сульфаргин» - мазь, Латвия (1% серебра)	1%	28,6 ± 0,6	24,3 ± 0,5
	0,5%	24,3 ± 0,5	19,6 ± 0,5
	0,25%	20 ± 0,5	17,3 ± 0,5

Исследования стабильности и изучения сроков годности «S-SILVER» геля проводили методом естественного хранения. Продолжительность эксперимента составляла 2,5 года, при этом каждые 6 месяцев проводилась оценка качества препарата требованиям проекта ФСП и подтверждалось соответствие ее требованиям. Таким образом, срок его годности определен в 2 года.

На основании проведенных научно-исследовательских работ, разработан опытно-промышленный регламент на производство. Промышленная апробация производства была проведена в СП ООО «REMEDY».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые методом «зеленого синтеза» на основе местного природного сырья предложена технология получения субстанции «Сухой экстракт травы Шлемника Искандера с наночастицами серебра».
2. Методом Атомно-силовой микроскопии изучена морфология: размер и форма наночастиц серебра. Микробиологические исследования проведены в ООО «Научный центр стандартизации лекарственных средств» и показана активность полученной субстанции по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. Разработаны методики контроля качества и стандартизации субстанции.
3. Методами ВЭЖХ и ИК-спектроскопии доказано влияние таких отдельных флавоноидов, как апигенин, лютеолин, рутин, кверцетин на образование наночастиц серебра.
4. Впервые предложен оптимальный научно-обоснованный состав «S-SILVER» геля, разработана технология его получения, методы качественного и количественного анализа для проведения контроля качества.
5. Проведены доклинические исследования фармакологической активности и безопасности субстанции и «S-SILVER» геля. По результатам исследований доказана их безвредность и высокая противогрибковая и антимикробная эффективность.
6. Созданы нормативные документы на субстанцию «Сухой экстракт травы Шлемника Искандера с наночастицами серебра», получено разрешение на применение в медицинской практике и на производство в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

SHERMATOVA IRODA BAXTIYOR QIZI

**TECHNOLOGY OF OBTAINING SILVER NANOPARTICLES BY THE
METHOD OF GREEN SYNTHESIS AND MEDICINAL FORMS BASED
ON THEM**

15.00.01- technology of drugs

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

Tashkent-2022

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B 2019.1. PhD/Far49.

The dissertation has been prepared at the Tashkent Pharmaceutical institute.

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

Scientific supervisor: **Ismailova Mokhinur Gafurovna**
doctor of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents: **Yunusova Khalida Mannanovna**
doctor of pharmaceutical sciences, professor

Abduladjanova Nodira Gulomjonovna
doctor of chemical sciences, professor

Leading organization: **Tashkent chemical-technological institute**

Defense will take place on «3» march 2022 at 13⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent Pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№26). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «14» 02 2022.
(Protocol at the register №26 dated «14» 02 2022).



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

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

F.F.Urmanova
Chairman of scientific seminar Under
scientific council on conferment of
scientific degrees, D.Pharm.Sc.,
professor

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

The aim of the study is the development of a highly efficient technology for producing a substance containing dry extract of *Scutellaria Iscanderi* L. and silver nanoparticles, as well as development on its basis of a technology for a gel dosage form of antimicrobial and anti-inflammatory action.

The object of the study was an extract of the flavonoid-containing plant *Scutellaria Iscanderi* L., a medicinal substance containing silver nanoparticles based on it, as well as «S-SILVER» gel.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time as a reducing agent for the production of silver nanoparticles by the «green synthesis» method was proposed the extract of *Scutellaria Iscanderi* L;

for the first time the technology of obtaining the drug substance with silver nanoparticles was developed;

by the microbiological method was used to study the antimicrobial activity of the substance in relation to gram-positive and gram-negative bacteria;

for the first time a was developed technology of obtaining a gel dosage form with antimicrobial and antifungal activity and containing silver nanoparticles;

the specific activity and harmlessness of the developed drugs were determined.

Implementation of research results. Based on the results from the development of medicinal substance and gel preparations based on silver nanoparticles:

State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the republic of Uzbekistan approved the regulatory documents for Pharmacopoeial Article (PAP 42 Uz -4557-2021) and received a registration certificate to application in medicine (DV/M 03805/04/21). As a result, it is possible to produce a substance for local medicines for skin diseases;

State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» presents the Pharmacopoeia Article of the enterprise for the finished dosage form «S-SILVER» gel (letter of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-3.280 dated October 15, 2020). The State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» letter No. 29/01-425 dated January 20, 2020). As a result of this project, it will be possible to effectively and safely treat fungal skin diseases;

As a result of the preclinical tests, the pharmacological specific activity of the substance and gel medicine based on them was proved. (letter of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result, it was possible to produce safe medicines with reliable antibacterial activity.

The structure and volume of dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of used literature and applications. The volume of the dissertation are 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Шерматова И.Б., Исмаилова М.Г., Ахмедов А.Р. Определение роли лютеолина в образовании и стабилизации наночастиц серебра// Фармацевтический журнал. -2019.-№4.-С.39-44. (15.00.00.; №2).
2. Шерматова И.Б., Исмаилова М.Г., Ахмедов А.Р. ИК-спектроскопическое и микроскопическое обоснование образования наночастиц серебра методом «зеленого синтеза» // Фармацевтический Вестник Узбекистана.-2019.- №4.-С.81-84. (15.00.00.; №4).
3. Shermatova I.B., Ismailova M.G. Obtaining and Studying Technology of Dry substance silver nanoparticles obtained by «Green Synthesis» method using *Scutellaria Iscandaria L.*// Indian Journal of forensic medicine and toxicology, India,2020. №4 (20), P.1255-1267. (ISSN: 0973-9122, SCImago=0.12).

II бўлим (II часть; II part)

4. Шерматова И.Б., Исмаилова М.Г., Ахмедов А.Р. «Изучение наночастиц серебра полученных методом «Зеленого синтеза»// Генетика, геномика ва биотехнологиянинг замонавий муаммолари» Республика илмий амалий анжумани.-Тошкент, 2019.-С.369-370.
5. Шерматова И.Б., Исмаилова М.Г., Ахмедов А.Р., Антибактериальный и противогрибковый эффект серебра в наноформах, полученных с помощью *Scutellaria Iscandaria L.*// Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике сборник III международной научно-практической конференции. -Тошкент, 2020. -С.314-315.
6. Шерматова И.Б.,Файзуллаева М.Р. Перспективы применения наночастиц металлов в медицине// Материалы III Международной научно-практической конференции Фармацевтическая наука и практика: проблемы, достижения, перспективы развития». -Харьков, 2021.-С.59.
7. Шерматова И.Б.,Файзуллаева М.Р. Изучение морфологии наночастиц серебра применением метода атомно-силовой микроскопии (АСМ)// Материалы III Международной научно-практической конференции, Фармацевтическая наука и практика: проблемы, достижения, перспективы развития. -Харьков, 2021. -С.163-164.
8. Шерматова И.Б., Исмаилова М.Г., Файзуллаева М.Р. Технология получения «S-SILVER» геля с наночастицами серебра// Замонавий дунёда табиий фанлар: Назарий ва амалий номли илмий, масофавий, онлайн конференцияси.-Тошкент, 2021.-№5. -С.16-17.

9. Шерматова И.Б., Исмаилова М.Г. Антибактериальные свойства наночастиц серебра, полученного методом «зеленого синтеза» на основе экстракта Шлемник Искандария (*Scutellaria Iscandaria L.*)// Материалы III Международной научно-практической конференции. – Харьков, 2019.- № 430, -С.629-630.
10. Shermatova I.B., Ismailova M.G., Ishimov U.J. Study of the role of some *Scutellaria Iscandaria L.* extract's flavonoids on nanosilver synthesis.// *World Journal of Pharmaceutical Sciences.-India*, 2020. -№8 (2), P.19-25. (ISSN (Print): 2321-3310).

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100. Буюртма № 18/22.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірографі» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.