

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Қўл ёзма ҳуқуқида

УДК615.014.22:615.281

Бекчанов Бекзод Салийжанович

**Оддий ола ўти (*Silybum marianum*) қуруқ экстракти асосида
гепатопротектор таъсирига эга бўлган капсула технологиясини ишлаб
чиқиш**

5A320406 – Дори воситалар ва препаратлар технологияси

Магистр
академик даражасини олиш учун ёзилган
диссертация

Илмий раҳбар:
ф.ф.д., ассистент Шарипова И.Ш

Тошкент 2018

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Факультет: Фармация
Кафедра: Дори турлари
технологияси
Ўқув йили – 2016-2018 й.

Магистратура талабаси: Бекчанов Б.С
Илмий раҳбар: ф.ф.д., асс. Шарипова И.Ш
Мутахассислиги: 5А320406–Дори
воситалар ва препаратлар технологияси
мутахассислиги

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНING АННОТАЦИЯСИ

Мавзунинг долзарблиги. Оддий ола ўти ўсимлиги куруқ экстрактидан капсула дори турининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, уларнинг сифатини назорат қилиш усуллари ва технологиясини муоммолари ечимини топиш магистирлик ва диссертациянинг асосий мақсади этиб белгиланди.

Тадқиқот мақсади ва вазифалари. Оддий ола ўти ўсимлиги куруқ экстрактидан капсула дори турининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, уларнинг сифатини назорат қилиш усуллари ва технологиясини муоммолари ечимини топиш магистирлик ва диссертациянинг асосий мақсади этиб белгиланди.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқотнинг объекти Оддий ола ўти куруқ экстракти бўлиб, ушбу экстракт асосида капсула дори турини яратиш тадқиқотнинг предмети ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси. Илк бор Оддий ола ўти куруқ экстрактидан капсула дори турининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилади ва сифати баҳоланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва татбиқи. Ўрганилган Оддий ола ўти куруқ экстракти асосида яратилган капсуладори тури гепатопротектор восита сифатида Республикамиз корхоналарида дори препарати ёки биологик фаол қўшимча ҳолида ишлаб чиқариш мумкин.

Иш тузилиши ва таркиби. Кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот давомида фойдаланилган объектлар ва қўлланилган усуллар тавсифи ҳамда олиб борилган изланишлар, уларнинг натижалари, хулосаларидан иборат бўлади. Шунингдек, умумий хулосалар, иловалар ва адабиётлар рўйхати келтирилади.

Бажарилган ишнинг асосий натижалари. Оддий ола ўти куруқ экстрактининг физик, кимёвий ва технологик кўрсаткичлари аниқланади ва ундан капсула дори шакли ишлаб чиқилади, сифати баҳоланади.

Хулоса ва таклифларнинг қисқача умумлаштирилган ифодаси. Олинган натижалар Оддий ола ўти куруқ экстракти ва унинг дори турлари учун меъёрий хужжат тузишда асос бўлади.

Илмий раҳбар _____ **ф.ф.д. асс. Шарипова И.Ш**
Магистратура талабаси _____ **Бекчанов Б.С**

**MINISTRY OF HEALTHCARE
OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

Faculty: Pharmacy
Technology
of Medicinal forms
Academic year: 2016-2018

Student of Master degree: Bekchanov B.S Chair:
Scientific adviser: Doctor of Sciences Sharipova I.SH
Specialty: 5A 320406 – Technology of
Medicinal forms and Preparations

ANNOTATION OF MAGISTER'S DISSERTATION

Topicality of the theme. Providing the population with highly productive, neutral and inexpensive drugs is today a vital, indispensable part of modern medicine.

From the very first days of independence, the leadership and government of the republic pays special attention to improving the quality of drug supply and identifying the tasks that should be implemented in this regard. The Law of the Republic of Uzbekistan "On the Protection of the Public Health" (August 29, 1996) and the Law of the Republic of Uzbekistan "On Drugs and Pharmaceutical Activity" (April 25, 1997) provide the legal basis for the drug treatment in the country. The "National drug policy" of the Republic of Uzbekistan is one of the key documents in this area, which focuses on the important action plan for the improvement of drug supply.

The first of them is creation of modern types of medicines and standardization on the basis of rich natural resources of Uzbekistan, laboratory and clinical tests and introduction of established drugs in the established order, the second is the development of local pharmaceutical industry, created by scientists of Uzbekistan, introduction of pharmaceuticals into production and ensuring their export to domestic and foreign pharmaceutical markets to increase the capacity of the Parties to contribute to the tasks. According to the above, patients with antioxidant, anti-bacterial, anti-inflammatory and diabetes mellitus is provided with the necessary medicines. But because these drugs are imported from abroad, they are sold at pharmacies at a high price. Therefore, it is practical to create a highly effective drug for the medical practice of domestic raw materials at present.

The purpose and tasks of work. The main goal of magistracy and dissertation is to determine the structure and technology of the capsule drug from the dry extract of Milk thistle (Rastaropsha) plant, and to solve the problem of methods and technology of controlling their quality.

The object and the subject of the research. The object of the research is Milk thistle (Rastaropsha) dry extract, which is the subject of the research on the basis of the capsule drug based on this extract.

Scientific novelty of the reaserch. For the first time, the composition and the technology of capsules will be developed and evaluated from the Milk thistle (Rastaropsha) dry extract.

Literature analysis on the reaserch theme : There has been given full information in the dissertation work about hepatoprotective drugs. The has been obtained capsules from Milk Thistles dry extract and there has been developed its qualitative quantative analysis methods and determined its indices.

. Characteristics of methodology used in the reaserch Capsules, based on the Milk thistle (Rastaropsha) dry extract, are produced as a drug-type hepatoprotective agent in the Republic's enterprises, in the form of a drug or biologically active substance.

The practical significance and application of research results. Introduction includes the description of the literature, the description of the objects used and the methods used in the research, as well as their findings, conclusions and conclusions. It also lists general conclusions, applications, and publications.

Characteristics of working structure. The physical, chemical and technological parameters of the Milk thistle (Rastaropsha) dry extract are determined and the capsule formulation is developed and its quality is assessed. The obtained results are the basis for the Milk thistle (Rastaropsha) dry extract and the standard for its medicinal product.

Scientific adviser _____ PhD assistant. Sharipova I.Sh

Student of Master degree _____ Bekchanov B.S

МУНДАРИЖА

КИРИШ	7
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ	
1. Тиббиётда гепатопротектор восита сифатида қўлланиладиган доривор ўсимликларнинг тутган ўрни ва аҳамияти	10
2. Гепатопротектор таъсирга эга бўлган дори воситалари ва доривор ўсимликлар	12
3. Капсулалар ва уларни тайёр дори воситалари орасида тутган ўрни....	19
4 . Спирт – сувли ажратмалар тайёрлаш технологиясида биофаол моддаларнинг роли	28
I боб бўйича хулоса.....	31
II БОБ. ТАДҚИҚОТ ОБЪЕКТИ ВА УСУЛЛАРИ	
1. Танланган тадқиқот объектларининг асосланиши.....	32
2. Оддий ола ўти ўсимлиги.....	33
3. Оддий ола ўти қуруқ экстракти.....	35
4. Ёрдамчи моддалар.....	35
5. Тадқиқот усуллари.....	37
6. Оддий ола ўти қуруқ экстрактининг сифат . кўрсаткичларини аниқлаш усуллари	37
7. Оддий ола ўти капсуланинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш	38
усуллари	38
II боб бўйича хулоса.....	41
III БОБ. ОДДИЙ ОЛА ЎТИ ҚУРУҚ ЭКСТРАКТНИНГ СИФАТ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ АНИҚЛАШ	
1. Оддий ола ўти қуруқ экстрактнинг гигроскопиклигини	
ўрганиш.....	41
2. Оддий ола ўти қуруқ экстрактининг физик-кимёвий ва технологик аниқлаш натижалари.....	46
3. Оддий ола ўти қуруқ экстрактини сифатини баҳолаш.....	55
4. Қуруқ экстрактнинг миқдорини спектрофотометрик усулда	
аниқлаш натижалари.....	56
5. «Оддий ола ўти » қуруқ экстрактининг сақланиш шароити	
яроқлилиқ муддатини белгилаш.....	58
III боб бўйича хулоса.....	60
IV БОБ. ОДДИЙ ОЛА ЎТИ ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИ АСОСИДА КАПСУЛА ТАРКИБИНИ ТАНЛАШ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ.....	
1. Оддий ола ўти қуруқ экстрактининг технологик хоссаларини	

ўрганиш.....	62
2.Оддий ола ўти капсулаларининг миқдорини спектрофотометрик усулда аниқлаш натижалари.....	64
3. «Оддий ола ўти» капсуласини миқдорини спектрофотометрик усулда аниқлаш.....	65
4. Оддий ола ўти капсуласини сақланиш шароити ва яроқлилиқ муддатини аниқлаш.....	67
IV боб бўйича хулосалар.....	70
УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР	71
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	72
ИЛОВАЛАР	77

КИРИШ

Диссертация мавзусининг асосланиши ва унинг долзарблиги. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, мавжуд носпецифик ва специфик касалликларнинг 50% жигар касаллиги билан кечади. Бунда патологик ҳолат маълум аъзони ёки бутун организмни қамраб олиши мумкин. Бу муаммоларнинг ечими жигар касаллигига қарши гепатопротектор таъсир қилувчи, хорижий аналогларидан фарқ қилмайдиган дори воситаларини яратиш учун маҳаллий доривор ўсимлик хомашёларидан фойдаланиш зарур бўлмоқда. Мамлакатимизда мустақилликнинг илк кунларидан бошлаб аҳолининг турмуш даражаси сифатини ошириш юзасидан кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилди. Бу борада соғлиқни сақлаш ва фармацевтика соҳаларига алоҳида эътибор қаратилиб, муайян натижаларга эришилди. Ушбу йўналишда мамлакатимизнинг бой табиий ресурсларини инобатга олган ҳолда маҳаллий хомашёлардан дори воситаларини кенг миқёсда ишлаб чиқишни алоҳида таъкидлаб ўтиш керак.

Кейинги йилларда жаҳонда маҳаллий ўсимликлар хомашёлари асосида дори воситаларини яратишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада амалга оширилаётган илмий изланишларда маҳаллий доривор ўсимликлар асосида гепатопротектор таъсир этувчи самарали янги дори препаратлари таркиби технологиясини ишлаб чиқишга, жумладан маҳаллий доривор ўсимликлар хомашёси таркибини танлаш ва мўътадил технологиясини аниқлаш, қуруқ экстракт, капсула дори шакллари яратишга муҳим вазифалардан бири сифатида қаралмоқда.

Мазкур диссертация юқорида кўрсатилган вазифаларни ижросига қаратилгани билан мавзунинг долзарблиги изоҳланади. Президентимиз Шавкат Мирзиёевнинг 2016-йил 16-сентябрдаги «2016-2020-йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида»ги ҳамда 2016-йил 31-октябрдаги «Аҳолини дори-дармон воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир

чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари бу борадаги ишларда муҳим дастуриламал бўлмоқда.

«2011-2015 йилларда Ўзбекистон Республикаси саноатини ривожлантиришнинг устувор йўналишлари тўғрисида»ги Қарорлари, Вазирлар Маҳкамасининг 2015 йил 20 апрелдаги 32-сон «Доривор ўсимликлар асосидаги дори воситаларини ва биологик фаол қўшимчаларни маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқаришни ривожлантириш чора-тадбирлари» тўғрисидаги йиғилиш баёни ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Ишнинг мақсади ва вазифалари. Оддий ола ўти ўсимлиги қуруқ экстрактидан капсула дори турининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, уларнинг сифатини назорат қилиш усуллари ва технологиясини муоммолари ечимини топиш магистирлик ва диссертациянинг асосий мақсади этиб белгиланди.

Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифаларни ҳал қилинди:

- оддий ола ўтиқуруқ экстрактнинг сифатини баҳолаш;
- оддий ола ўти қуруқ экстрактидан капсула дори турининг оптимал технологик параметрларини аниқлаш;
- оддий ола ўтиқуруқ экстрактидан олинган капсуланинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш усуллари ишлаб чиқиш;
- ишлаб чиқилган дори препаратининг сифатини баҳолаш ва стандартлаш;

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқотнинг объекти Оддий ола ўти қуруқ экстракти бўлиб, ушбу экстракт асосида капсула дори турини яратиш тадқиқотнинг предмети ҳисобланади.

Тадқиқот услубияти ва усуллари: Ишни бажариш жараёнида замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари (қоғоз ва юпқа қаватли хроматография, , масс-спектрометрия, атом-абсорбцион спектроскопия, ИК-

спектрометрия, хромато масс спектрометрия), кимёвий, технологик ва биофармацевтик усуллар, қўлланилиши режалаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси. Илк бор Оддий ола ўти қуруқ экстрактдан капсула дори турининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва татбиқи.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти таклиф этилган маҳаллий ўсимликдан тайёрланган оригинал дори воситаларининг терапевтик самарадорлиги бўйича синтетик дори воситаларидан кам бўлмаган иқтисодий жиҳатдан улардан устун бўлган дори воситаларини ишлаб чиқариш имкониятини яратилиши билан изохланади. Ўтказилган тадқиқотлар натижасида маҳаллий ўсимликдан олинган гепатопротектор таъсирга эга бўлган қуруқ экстракт ва капсуласининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди.

Ўрганилган оддий ола ўти қуруқ экстракти асосида яратилган капсуладори тури гепатопротектор восита сифатида Республикамиз корхоналарида дори препарати ёки биологик фаол қўшимча ҳолида ишлаб чиқариш мумкин.

Ишнинг тузилиши ва таркиби. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати.

Бажарилган ишнинг асосий натижалари. Оддий ола ўти қуруқ экстрактининг физик, кимёвий ва технологик кўрсаткичлари аниқланади ва ундан капсула дори шакли ишлаб чиқилади, сифати баҳоланади.

Хулоса ва таклифларнинг қисқача умумлаштирилган ифодаси. Олинган натижалар оддий ола ўти қуруқ экстракти ва унинг дори турлари учун меъёрий хужжат тузишда асос бўлади.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ

1. Тиббиётда гепатопротектор жигар касаллигига қарши восита сифатидақўлланиладиган доривор ўсимликларнинг тутган ўрни ва аҳамияти

Қадимдан инсониятни бой ва турли – туман ўсимликлар дунёси қамраб олган. Табиатнинг шавқатсиз кучларига қарши ибтидоий одамзот яшаш маконига яқин жойларда ўсувчи ўсимликлардан турли хасталикларига қарши нажот излаган. Ҳозирда тиббиёт амалиётида ишлатиладиган кўпгина доривор ўсимликларнинг доривор хусусияти, уларнинг таркибида биологик фаол моддаларнинг инсон организмга кирганда у ёки бу физиологик самара бериши билан ифодаланади. Замонавий тиббиётда аҳоли ва амалий шифокорларда табиий манбалардан тайёрланган дори воситаларидан фойдаланишга қизиқиш ошмоқда[49].

Ҳозирда АҚШ давлатида ҳам фитокимё дори воситаларига талаб ортмоқда. У ерда 25,5% га яқин ёзиладиган рецепт препаратлари доривор ўсимликдан тайёрланган препаратларга тўғри келади. Ривожланган давлатларда фитокимё препаратларига қизиқиш ўсишининг сабаблари қуйидагиларда:

-синтетик дори воситаларидан келиб чиқадиган аллергия холатлар, нојўя таъсирнинг кўплиги, захарлилиги. Бутун дунё Соғлиқни Сақлаш ташкилоти хабарларига кўра, аҳоли орасида синтетик дори воситаларидан келиб чиқадиган аллергия холатлар 12 – 18% ни ташкил этади;

- касалликларнинг сурункали шаклларининг ўсиши ва унинг натижасида 80% га яқин беморнинг ҳаётдан кўз юмиши кўпаймоқда;

-синтетик дори воситалари орасида сурункали токсиклик, аллергия, тератоген, мутаген ва канцероген холатларини чақириши хавфининг юқорилиги;

-баъзи касалликларни даволашда ўсимлик дори воситалари (юрак гликозидлари, стероид гормонлар, табиий цитостатиклар) самараси томонидан тенги йўқ ҳисобланади [25].

Ўсимликлардан тиббий мақсадда кўпгина асрлардан буён қўллаб келинмоқда. Буюк антик олимлар Аюрведа (Ҳиндистон), Юнани, Сидха (Ҳитой), Джуд-Ши (Тибет) ва ўрта аср алломалари Гиппократ, Теофраст, Диоскарис, Гален, Абу Али ибн Сино ва бошқаларнинг қўлёзмаларида кўпгина касалликларни даволашда ўсимлик ва улардан тайёрланган дори воситалари йиғмалари ҳақида кўпгина маълумотлар бор [3]. Ўрта Осиё флорасидан 6000 дан 2000 га яқини доривор хусусиятга эга. Х.Х.Холматов ва автордошлар (1984) ишларида 160 га яқин доривор ўсимликка характеристика бериб ўтилган. Доривор ўсимликлар билан даволашнинг бир қанча афзаллик томонлари бор:

- доривор ўсимликлар асрлар давомида синовдан ўтган, улар организмга физиологик таъсири натижасида, бевосита эволюцияси оқибатида ўсимлик ва тирик организм хужайраларининг ўхшашлиги вужудга келмоқда. Синтез ёрдамида олинган моддалар тирик организм учун ёт модда ҳисобланади. Юқори фаоллиги билан улар мураккаб молекуляр бирикмаларни зарарлаб, организмга токсик таъсир кўрсатиши мумкин [48].
- доривор ўсимликлар, мураккаб кимёвий таркибга эгаллиги, биологик фаол моддалар – алкалоидлар, гликозидлар, сапонинлар, полифенол бирикмалар, ошловчи модда, витамин ва бошқа бирикмаларни сақлагани туфайли кенг даволаш таъсир доирасига эга [52].
- кўпгина беморлар, айниқса кекса ёшдагилар бир вақтнинг ўзида бир қанча даво хоссасига эга, ва бунда фитотерапия энг самаралиси бўлиб ҳисобланади;
- доривор ўсимликлар кам токсик, улар асосий даво воситаси сифатида касалликнинг бошланғич босқичларида ишлатилади, касаллик авж олган даврда эса уларни организмнинг ҳимоя вазифасини ошириш мақсадида, кимёвий бирикмаларнинг токсиклигини камайтириш мақсадида тайинланади. Улар қадимдан кенг аҳоли қатлами орасида катта ўрин тутди. Биологик фаол моддалар сақловчи ўсимлик препаратлари афзалликлари барчага аён, чунки улардан фойдаланилганда деярли асорат ва ножўя таъсирлар кузатилмайди. Кўпгинаюқумли касалликларни этиотроп препаратлар

ёрдамида самарали даволаш мумкин. Антибиотикларнинг пайдо бўлиши 70 йилдан ортиқ вақт давомида бактериал касалликларга қарши самарали курашиш имконини бермокда.

Гепатопротекторлар – булар кўпинча ўсимлик хом ашёларидан тайёрланган комплекс препаратлар бўлиб, улар жигарнинг турли захарли таъсирларга бўлган чидамлилигини оширади. Ҳозирги пайтда дори воситаларидан фойдаланмаган одамни топиш жуда мушкул. Бундай препаратларга парацетамол, сульфаниламидлар, оксациллин ва бошқаларни мисол қилиш мумкин. Бу препаратлар жигарни ишдан чиқариши ёки организмнинг моддалар алмашинувига таъсир кўрсатиши мумкин. Шу жумладан, алкоголь, оғир металл тузлари ҳам организмга шундай ножўя таъсир кўрсатади. Шундай ҳолларда гепатопротектор дори воситаларини қабул қилиш тавсия қилинади. Жигар одам организмида жуда муҳим вазифани бажрувчи орган у организмга ташқи тарафдан тушадиган ва моддалар алмашинуви орқали ҳосил бўладиган токсик моддалардан тозалайди. Силимарин шундай моддаки у гепатопротектор бўлиб жигар гепатацитларини химоялайди ва унданда кучлироқ антиоксидант таъсирга эга модда ҳисобланади албатта ўз ўрнида организмни ёки алоҳида бир органни қаришини секинлаштиради ва бу ўз навбатида инсон соғлиғини узок вақт ва ҳатто доимий ҳолда тетиклигини тامينлайди[23,24,25]

2. Гепатопротектор таъсирга эга бўлган дори воситалари ва доривор ўсимликлар

Маълумки, жигар одам ва хайвон организмида анча муҳим вазифани бажаради. У биринчидан, деярли ҳамма моддалар алмашинувида (оксил, углеводлар, ёғ ва хоказо) қатнашса, иккинчидан, ичакдан қонга сўрилган турли захарли кимёвий моддалар, жумладан дори воситаларининг ҳам кучини синдирса (метаболизм, нейтраллаш), учинчидан, жигар хужайраларидан (гепатоцитлар) ўт кислоталар ва бошқаларни (сафро) ишлаб чиқаради. Сафро таркибида ўт кислоталардан ташқари холестерин ва

пигмент-билирубин бўлиб, бир кеча-кундузда 0,5-1 литр ишлаб чиқарилади. У ўт йўллари орқали ўт пуфагига йиғилиб, зарурат бўлганда вахти-вахти билан ўн икки бармоқ ичакка тушиб туради. Бу физиологик жараён кислотали муҳит бўлган овқат массасининг меъдадан ўн икки бармоқ ичакка ўтишига боғлиқдир[16].

Сафронинг асосий вазифаси овқат таркибидаги ёғларни парчалайди (эмульгатор сифатида), уларга нисбатан липаза ферменти таъсирини таъминлайди ва ёғ кислоталарнинг қонга сўрилишида қатнашади.

Жигар касалликларига сабабчи омиллар орасида қишлоқ хўжалигида назоратсиз ишлатиладиган кимёвий моддалар (пестицидлар ва бошқалар), спиртли ичимликлар, ёғли таомларни кўп истеъмол қилиш асосий ўринни эгалайди[17].

Булардан ташқари, қатор микроорганизмлар, паразитлар ва вируслар борки, улар жигар хужайралари ва ўт йўлларини яллиғлантиради ва ҳар хил касалликларга дучор қилади (токсик гепатит, вирусли гепатит-сарик касаллиги, холангит ва хоказо). Ушбу касалликларда жигарнинг бутун фаолияти, жумладан сафро ишлаб чиқариш вазифаси ҳам издан чиқади. Ўт пуфаги, ўт йўлларининг яллиғланиши ва бунинг натижасида уларда тош ҳосил бўлиши сафронинг ичакка тушишига тўсқинлик қилади. Натижада у йиғилиб, қонга сўрилади ва организмни захарлаб, оғир оқибатларга олиб келади [18].

Тиббиёт амалиётида жигар касалликларида ишлатиладиган дориларнинг кўпчилиги синтез йўли билан ёки ҳайвонлар сафросидан тайёрланган препаратлардир[19].

Мазкур дори воситалари умумий жигар фаолиятини яхшилайди (гепатопротекторлар), ўт ишлаб чиқаришини кўпайтиради, яллиғланиш сабабчисига (микробларга, вирусларга) қарши таъсир кўрсатади ва сафро хайдайди. Шулар билан бир қаторда, жигар ва ўт йўллари касалликларида, жумладан яллиғланишда кенг кўламда ишлатиладиган, маҳаллий ўсимликлардан тайёрланган дорилар мавжуд. Улар жигар хужайраларини

каттик таъсирламайди, кўнгилсиз асоратларга олиб келмайди. Ўсимликлардан тайёрланган кўпчилик дори турлари организм учун зарарсиз, шу сабабли уларни сурункали жигар касалликларида узоқвақт ишлатиш мумкин.

Шифобахш ўсимликлардан тайёрланган дорилар таркибида турли кимёвий моддалар бўлади, шу сабабли уларнинг таъсири хар томонлама бўлиши мумкин. Жигар ва ўт йўллари хасталикларида ишлатиладиган ўт хайдайдиган препаратлар ишлатилиши ва таъсири бўйича икки гурухдан ташкил топган: ўт кислота ишлаб чиқарилишини оширадиган ва сафрони ичакка туширадиган дорилар. Қуйида кўпроқ учрайдиган жигар ва ўт йўллари хасталикларида ишлатиладиган ўсимликлар ва улардан тайёрланадиган дори турлари тўғрисида тўхталиб ўтамиз[20].

Оддий дастарбош. Пижма обыкновенная (Tanacetum vulgare L.).

Тиббиётда доривор восита сифатида дастарбош гулидан фойдаланилади. Гуллар очилганда гултўплами-саватчалар бандсиз қилиб қирқиб олинади ва соя ерда куритилади. Гуллар таркибида эфир мойи, флавоноидлар ва бошқа моддалар бор. Улар хисобига ўт ишлаб чиқариш ортади, спазмолитик таъсир кўрсатиб, ўт хайдайди. Халқ табobatiда дастарбош гулларида тайёрланган дамлама жигар ва ўт пуфаги касалликларида ўт хайдовчи дори сифатида хамда меъда ва ўн икки бармоқ ичак яраси, ичак яллиғланиши, йирингли ва узоқ вақтгача тузалмайдиган ва бошқа яралар, кўтир ва бошқа тери касалликларини даволаш, гижжаларни хайдаш учун қўлланилади. Тиббиётда дастарбош гулларининг доривор препаратлари (дамлама, танацехол таблеткаси 0,05г) жигар ва ўт пуфаги, ўт йўллари касалликларида (сурункали холецистит, ўт йўллари дискинезияси) ўт хайдовчи восита ва спазмолитик сифатида қўлланилади. Дастарбош гуллари жигар ва ўт йўллари касалликлари (холецистит, гепатит ва бошқалар) да ишлатиладиган чойлар-йиғмалар таркибига киради. Дастарбош доривор препаратларини хомиладор аёлларга ва чақалоқларга тайинламаслик керак .

Зайтун. Маслина европейская (Olea europaea L.).

Тиббиётда зайтун мевасидан олинадиган мой-зайтун мойи ишлатилади. Мевасининг юмшоққисмида 70%, уруғи таркибида 30-48% мой бўлади. Мой ўт хайдовчи таъсирга эга. Зайтун мойини жигар ва ўт пуфаги касалликларида (холецистит ва бошқалар) ҳамда ўт пуфагида тош бўлганда уни тушириш учун қўлланилади. Ўт пуфагидан тош тушириш учун зайтун мойи эмульсия холида ҳам қўлланилади. Ўт пуфагидан тошларни тушириш мақсадида зайтун мойи ўрнида бодом ва шафтоли мойини ишлатиш ҳам мумкин.

Оддий зирк. Барбарис обыкновенный (Berberis vulgaris L.).

Тиббиёт ва табобатда доривор восита сифатида зиркнинг барги, меваси ва илдизидан фойдаланилади. Зирк таркибида алкалоидлар (берберин ва бошлалар), ландалар, органик кислоталар ва бошқа моддалар бор. Улар қисобига зирк препаратлари ўт ажралишини оширади, спазмолитик таъсир этади. Халқ табобатида зирк мевасининг дамламаси ва шираси жигар ва ўт пуфаги касалликларида ўт хайдовчи ҳамда иштаха очувчи, чанқовни босувчи (иситма касалликларида) восита сифатида қўлланилади. Баргидан тайёрланган дахлама жигар ва ўт пуфаги касалликлари (сарик касаллиги, холецистит, ўт-тош касаллиги ва бошқалар) ни даволашда ҳамда бачадондан қон оқшини тўхтатиш, бод, подагра, меъда касалликларида ишлатилади.

Тиббиётда зирк барги настойкаси сурункали гепатит, гепатохолецистит, холецистит ва ўт - тош касалликларида ўт хайдовчи ҳамда бачадон мушакларини мустахкамлаш ва бачадондан қон оқшини тўхтатиш учун ишлатилади. Зирк илдизидан олинган берберин алкалоиди сақлаган берберин сульфат таблеткаси (ёки кукуни) ва унинг настойкаси ўт хайдовчи восита сифатида юқорида кўрсатилган жигар ва ўт пуфаги касалликларини даволашда қўлланилади (сурункали гепатит, гепатохолецистит, холецистит, тош касаллиги).

Маккажўхори. Кукуруза обыкновенная (Zea mays L.).

Тиббиётда доривор восита сифатида маккажўхори гулининг оналик устунчаси ва меваси - донидан олинадиган мойи ҳамда крахмалидан фойдаланилади .

Маккажўхори оналик устунчасининг дамламаси халқ табобатида буйрак, жигар ва ўт пуфаги касалликларида сийдик ва ўт хайдовчи дори сифатида қўлланилади. Оналик устунчаси (попуги) таркибидаги витаминлар ва бошқа биологик фаол моддалар хисобига ўт хайдовчи таъсирга эга. Ўт секрециясини ҳам оширади. Тиббиётда оналик устунчасининг доривор препаратлари (дамлама ва суюқ экстракт) жигар ва ўт пуфаги касалликларида (гепатит, холецистит, холангитда ва ўт ажралиши сусайган холларда) ўт ва сийдик хайдовчи (буйрак ва қовуқ - тош ҳамда истиско касаллигида) восита сифатида ишлатилади. Дамлама ва суюқ экстрактидан шунингдек қон оқишларини тўхтатиш учун ҳам фойдаланилади. Маккажўхори мойи атеросклероз касаллигини даволаш ва унинг олдини олиш учун тиббиётда қўлланилади. Маккажўхори оналик устунчаси ўт ва сийдик хайдовчи ҳамда қон оқишини тўхтатувчи йиғмалар-чойлар таркибига киради [23].

Долчинсимон наъматак. Шиповник коричный (Rosa majalis Herrm L.).

Наъматакнинг 13 туридан доривор восита сифатида тиббиётда фойдаланилади. Тиббиётда наъматак турларининг меваси ишлатилади. Улар тўла пишиб етилганда териб олинади ва очикҳавода-қуёшда ёки иссиқ хоналарда қуритилади. Мева турли витаминларга (С, В, К, Е, Р, каротин) бой бўлиб, улар таркибида яна флавоноидлар, ошловчи ва бошқа моддалар бўлади. Мевадан тайёрланган препаратлар турлича фармакологик таъсирга эга. Уларда ўт хайдайдиган таъсир кам бор. Халқ табобатида наъматак мевасининг қайнатмаси ёки дамламаси ўт хайдовчи, қон оқишини тўхтатувчи, иситмани туширувчи дори сифатида ҳамда жигар, ўт пуфаги, меъда-ичак (ич кетиш, қон аралаш ич кетиш) касалликларини даволаш учун ишлатилади. Оғиз бўшлиғи касалликларида (милк яраланганда ва ундан қон оққанда) оғизни қайнатма ёки дамлама билан чайилади. Наъматак мевасидан фармацевтика заводида экстракт-холосас тайёрланади. Холосас билан жигар ва ўт пуфаги касалликлари (гепатит, холецистит) даволанади. Наъматак меваси витаминли, ўт хайдовчи ва бошқа чойлар-йиғмалар таркибига киради.

Катта қончўп. Чистотел большой (Chelidonium majus L.).

Халқ табобатида қончўп ер устки қисмининг дамламаси жигар ва ўт пуфаги касалликларида ўт хайдовчи дори сифатида ҳамда гастрит, бавосил, тери (яра, темиртки, тошмалар ва бошқалар) касалликларини даволашда фойдаланилади. Қончўп дамламаси яна тинчлантирувчи, оғриққолдирувчи, сийдик хайдовчи ва сурги дори сифатида ҳам ишлатилади. Тиббиётда қончўп ер устки қисмининг дамламаси[18] жигар ва ўт пуфаги касаллигида (ўт хайдовчи восита сифатида), пастаси тери сили ва бошқа тери касалликларини даволашда қўлланилади. Қончўп ер устки қисми ўт хайдовчи йиғмалар - чойлар таркибига киради.

Хофитол – ўсимлик табиатли гепатопротектор ҳисобланиб, шунингдек, ўт хайдовчи, енгил диуретик ҳисобланади ва мочевинани ажралишини тезлатиб қондаги азотемияни камайтиради. Унинг терапевтик эффекти артишокнинг қуруқ экстракти ҳисобига амалга ошади.

Гепабене – бу комбинацияланган ўсимлик препарати ҳисобланиб, таркибида расторопша меваси экстрактини тутди. Хроник гепатитларда гепатоцитларни актив тиклаш хусусияти бор. Ўт йўллари дискинезиясида ва ўт пуфаги олиб ташланганда ўт оқишини нормаллаштиради[20].

Галстена – гомеопатик томчи сифатидаги дори воситаси бўлиб, таъсирмеханизми қуйидагича:

енгил гепатопротектор[16] эффекти бор;

жигар функционал фаолиятини нормаллаштиради;
ўт пуфагида тошлар ҳосил бўлишини олдини олади.

Ҳозирги пайтда Республикамизда гепатопротектор хусусиятга эга бўлган “Фитат-кобальт” ва “Кобавит” таблеткалари ишлаб чиқарилади. Бу эса аҳолининг гепатопротектор дори воситаларига бўлган эҳтиёжини тўла қондирилмаганлигидан яна бир далолатдир.

Ҳозирги пайтда ҳориж давлатларида жуда кўп гепатопротектор дори воситалари ишлаб чиқиляпти. Буларга мисол қилиб бонджигар, фосфоглиф, карсил, гепабене, эссенциале ва бошқаларни мисол қилиб олишимиз мумкин. Уларининг кўпчилиги табиий хом ашё асосида олинган маҳсулотлардир. Масалан, “Бонджигар” (“Herbion”, Покистон, Карачи) капсулаларининг таркиби 10 дан ортиқ турли ўсимликлар кирган, комплекс препарат “Фосфоглив” (В.Н.Орехович номли РАМН, Россия) нинг таркибида эса ўсимлик хом ашёлари асосида олинган фосфолипидлар мавжуд, “Карсил” (АО СОФАРМА, Болгария) препаратининг таркибида силимарин таъсир килувчи моддаси бўлиб, у карсилнинг фаол ўсимлик моддаси хужайра мембранасини мустаҳкамлаб, жигарни зарарли таъсирдан сақлайди ва жигарнинг зарарланган хужайраларини тикланишига ёрдам беради, “Эссенциале” (А. Наттерманн & Сие. Гмбх, Германия) таркибини соя дуккакларидан олинган фосфолипидлар ташкил қилади, “Гепабене” (Меркле ГмбХ”, Блаубойрен, Германия) препаратининг таркибининг асосини ҳам ўсимликларнинг қуруқ экстрактлари ташкил қилади[22].

Шу йўналишда маҳаллий, табиий хом ашёлардан олинадиган дори воситаларини катта аҳамияти ва афзаллиги мавжуд. Бундай дорилар аҳоли учун чет давлатлардан келтириляётган гепатопротектор препаратларга нисбатан таннархини арзон бўлиши, юқори самарадорлиги ва ноҳуш қўшимча таъсирларининг йўқлиги бўлиб ҳисобланади.

Табиий хом ашёлардан олинган препаратлардан ташқари синтетик гепатопротектор дори воситалари ҳам мавжуд бўлиб, улардан баъзилари ҳозирги кунда ишлатилади [23].

Гидроксиметилникотинамид - таблетка шаклида ишлаб чиқарилиб, у ўт ҳайдовчи, холеритик ва яллиғланишга қарши восита сифатида ишлатилади. Шунингдек, бу дори жигар хужайраларининг секретор функциясини яхшилайдди. Худди шунингдек, гиликрон, одестон, осламид, оксафенамиднинг таблеткалари мавжуд бўлиб, улар ўт ҳайдовчи ва

спазмолитик восита сифатида қўлланилади. Улар қондаги холестерин миқдори тушириш хусусиятига эга.

Моликсаннинг-инъекция учун эритмасидан вирусли В ва С гепатитини даволашда қўлланилади [19].

Холин хлориднинг-инъекция учун эритмаси В витамин гуруҳига мансуб бўлиб, жигардаги фосфолипидлар синтезида катнашади. Бундан ташқари у ликотороп модда бўлиб, жигарнинг ёғли дистрофиясини олдини олиб, уни камайтириш хусусиятига эга.

Летицин ва фосфолипнинг- капсула дори шакллари жигарнинг турли етишмовчиликларида қўлланилади.

Метионин — бу алмашинмайдиган аминокислота бўлиб, у организмдаги бўладиган жуда кўп жараёнларда катнашади. Таркибида метил гуруҳини сақлаб, жигарда нейтрал ёғларни йиғилиб қолишини олдини олади. Жигарни яллиғланишида ва циррозида қўлланилади.

Эпаргризевитнинг- инъекция учун эритмаси гепатопротектив ва анаболик хусусиятга эга. У гепатоз ва механик гепатитларда қўлланилади.

Аммо бу препаратларнинг аксарияти қимматбаҳо бўлиб, хориждан валюта ҳисобига келтирилади. Аҳолини гепатопротектор дори воситаларига бўлган эҳтиёжини қондириш учун маҳаллий ва табиий хом ашёлардан унумли фойдаланишни ташкил қилиш ҳозирги кун фармацевтиясининг муҳим вазифаларидан бўлиб ҳисобланади [23].

3. Капсулалар ва уларни тайёр дори воситалари орасида тутган ўрни.

Капсулалар — қаттиқ ёки юмшоқ желатина қобикларига бир ёки бир нечта фармацевтик фаол моддаларнинг ёрдамчи моддалар билан аралашмасини ёки ёрдамчи моддаларсиз ўзини жойланган, дозаланган, қаттиқ дори тури Капсула лотинча — “capsula” сўзидан олинган бўлиб, қобик, кути деган маънони англатади [26].

Капсулалар тўғрисидаги илк маълумотлар эрамиздан аввалги 1500 йилларда “Эберс папирусларида” қайд этилганлиги, Георг Эберт томонидан аниқланган. 1730 йилда Венециялик фармацевт Де Паули тоза терпенни нохуш ҳиди ва таъмини қобиқлаш орқали йўқотишга эришган. 1833 йилда фармацевтик мақсадларда қўллаш учун желатина капсулаларини тайёрлашга биринчи патент Парижда, француз фармацевт талабаси François Achille Barnabe Mothes (Моте) ва доришунос Joseph Gérard Auguste Dublanc (Дюблан) томонидан олинган Биринчи капсулалар симоб билан тўлдирилган чарм қопчани суяқ желатина массасига ботириб олиш усулида олинган. Чарм қопчага ёпишган юпка қатламли желатина маълум вақт куриб қотгандан сўнг, симоб олиб ташланган, ҳосил бўлган капсула чарм қопчадан осон ажратиб олинган. Капсулаларга дори моддалар жойлаштирилиб (ўша даврларда фақатгина доривор суяқ мойлар ҳамда мойли эритмалар пипетка ёрдамида тўлдирилган) тирқиш суяқ желатина томизиб, беркитилган [26] .

1846 йилда француз Жюль Леуби “доривор қобиқларни тайёрлаш усули” номи билан патент олди. У биринчи бор ҳаракатланувчи дискга маҳкамланган маталл бўлакчаларни суяқ желатинага тушириб, икки қисмли капсулаларни олишга мувоффақ бўлди. Иккиала қисм бир-бири билан бирикиб, “ипак пилласи” кўринишидаги, цилиндрик шаклли қутичани ҳосил қилади. Бу капсулаларга шифокор рецептига мувофиқ доришунослар кукун ёки уларнинг аралашмаларини жойлаб, ичиш учун қулай бўлган дори воситаларини олишган. Айнан шу усулни замонавийлашган кўриниши бугунги кунда саноат миқёсида қаттиқ (икки қисмли) желатина капсулаларини ишлаб чиқаришда қўлланилади.

1872 йилда француз ихтирочиси Лимузин икки қисмли капсулаларни тўлдириш ва ишлаб чиқаришда қўлланадиган аппаратни ихтиро қилади. Кейинчалик, америкалик олимлар томонидан капсулаларни ишлаб чиқаришга катта ҳисса қўшилди [27].

1874 йилда Дейтройтлик фармацевт Hubel (Хьюбел) ботириб олиш усулида капсулалаш аппаратни кашф қилди ва биринчи мартаба катта

микдордаги капсулаларни ишлаб чиқишга муваффақ бўлди. Шунингдек, у капсулаларни сиғими бўйича фарқлаб, рақамлар билан белгилашни таклиф этди. Капсулалар аввалига дорихоналарда кейинчалик эса фармацевтик корхоналарда “Капсулаланган дори шакллари” номи билан ишлаб чиқарила бошланди. [28]

1888 йилда Америкалик муҳандис John Russel (Джон Рассел) саноат миқёсида икки қисмли желатина капсулаларни ишлаб чиқаришни қулай усулини патентлади. Бу усул 1895 йилда машхур Parke, Davis & Co компанияси мутахасиси Colton (Артур Колтон) томонидан такомиллаштирилди. Унинг қурулмаси соатига 6 000 дан 10 000 донагача капсула ишлаб чиқарган. “Colton” фирмаси биринчи бўлиб, икки қисмли капсулаларни тўлдириш ва ёпишни автоматлаштиришни йўлга қўйган. Фирманинг ишлаб чиқариш унумдорлиги юқори бўлган, замонавий ҳамда автоматлашган дасгоҳлари бугунги кунда ҳам желатинали капсулаларни ишлаб чиқаришда қўлланилиб келинмоқда.

Капсулаларни сиғими бўйича фарқлаб, рақамлар билан белгилашни таклиф этган Хьюбел таснифи, 1904 йилда Германияда нашр этилган “Умумий фармация энциклопедияси”да ўз аксини топади. Бунда, энг катта капсула – 00 ва энг кичик капсула – 5 деб белгиланган, ўша даврда Европада эса энг кичик капсулалар – 0, энг катта капсулалар – 5 рақамлари билан белгиланган[30].

Американинг Parke, Davis & Co фирмаси илк бор юмшоқ капсулаларни қолиплаш усулида ишлаб чиқаришни йўлга қўйган. Бу усул 1933 йилда Америкалик муҳандис Sherer (Роберт Шерер “R.P. Sherer” – компаниясининг асосчиси) томонидан такомиллаштирилган. У горизонтал пресслаш усулини ўзгартириб, айланма ҳаракатланувчи икки вертикал қолипни пичоқча билан таъминлаган, капсулалар тўлгандан сўнг кесилган ва бир вақтнинг ўзида понасимон ускуна ёрдамида тешикча кавшарлаб беркитилган [30].

Антибиотиклар кашф этилганидан сўнг, барча мана шу амалий-илмий

Капсулаларни тўлдириш босқичига янги авлодга мансуб, ишлаб чиқариш унумдорлиги юқори бўлган дастгоҳларни жорий этилиши капсулаларни техник такомиллаштириш заруриятини келтириб чиқарди, натижада «Capsugel» фирмаси томонидан Coni-Snap стандарт ўлчамдаги (4 дан 00 гача) асосининг оғзи конуссимон қайрилган капсулалар ишлаб чиқариш йўлга қўйилди. Бундай капсулаларнинг асоси қопқоғи билан тўқнашмасдан кийишиб, капсулалашни автоматлаштирилган усулда ишлаб чиқариш ва тўлдиришда бўладиган яроқсиз маҳсулот миқдорини камайтиради ҳамда нуқсонсиз бўлишини таъминлади. манбадан, капсулаланган дори шакллари ишлаб чиқаришда, дунё бўйича кенг фойдаланилган. Ўша даврларда антибиотиклар тиббиётда кенг фойдаланилганлиги сабабли, уларнинг аччиқ таъмини капсулалаш ёрдамида йўқотила бошланганлиги, бу дори турини оммавийлашишига туртки бўлди. Желатина капсулаларни катта миқдорда ишлаб чиқаришни автоматлаштириш, ушбу дори турини бошқа дори турларидек танилишига сабаб бўлди [26].

Ҳозирги кунда капсулаланган дори препаратини катта миқдорда ишлаб чиқарувчи давлатларга “Катта еттилик” давлатлари, ҳамда Бельгия, Жанубий Корея, Швецария, Мексика киради. Ўзбекистонда эса бу дори турини ишлаб чиқариш ривожланаётган босқичда бўлиб, маҳаллий ишлаб чиқарувчиларнинг долзарб муаммоси бўлиб ҳисобланади.

Бу дори турини ишлаб чиқарувчилар, беморлар ва шифокорлар орасида муҳим саналишига қуйида келтирилган бир қанча ижобий томонлари борлигидадир [28].

Қаттиқ желатина капсулалари иккита цилиндрик қисмдан ташкил топган: туби яримшарсимон бўлган асосий қобик – асос ва худди шундай шаклдаги, лекин узунлиги бўйича калтароқ қопқоқдан иборат. Қопқоқнинг ички диаметри асоснинг ташқи диаметрига тенг бўлиб, уларнинг ўзаро ичига киришидан стандарт ўлчамли контейнер ҳосил бўлади [30].

Асос ва қопқоқни мустаҳкам ҳамда ишончли ёпилишини таъминлаш мақсадида 60-йилларда етакчи ишлаб чиқарувчилар томонидан Snap-Fit капсуласини ишлаб чиқариш йўлга қўйди. Бу капсулалар стандарт ўлчамларда (5 дан 00 гача) бўлиб, асосий қобик учиди ва қопқоқнинг тубига яқин қисмида махсус бирикадиган ботик ҳамда қавариқ ҳалқали бўртмалар билан таъминланган. Улар ёрдамида капсула қисмлари “қулфланган”, бу эса кейинги босқичларда кадоқлаш ҳамда ташишда капсулаларни очилиб кетишини олдини олган.

Coni-Snap капсулаларининг янги вакили “чуқурчали” Coni-Snap капсуласидир. У икки кетма-кет паралел ҳалқали бўртмалардан ташқари 4 та думалоқ ёки овалъ чуқурчалар билан таъминланган.

Капсулаларни тасодифий очилиб кетишидан турли ёшдаги беморларни ҳимоялаш мақсадида, такомиллаш-тирилган капсула кўриниши – Coni-Snap SUPRO ишлаб чиқилган. Бу юқорида келтирилган капсула кўринишининг ўзи бўлиб, унинг қопқоғи асосий қобикни деярли тўлиқ ёпади (капсула шундай ёпиладики, фақат асосий қобикни юмалоқ туби кўриниб туради). Бундай капсулаларни амалий жиҳатдан очиб бўлмайди. Юмшоқ капсулалар ҳам сиғимига кўра фарқланади, лекин улар қаттиқ капсулалардек аниқ стандартланмаган. Чокли юмшоқ капсулаларнинг сиғими 7,5 мл гача бўлади. Капсулаларни тўдирадиган ва чок ҳосил қилиб ёпиштирадиган шакл берувчи қолиплар *minim* ўлчов бирлигида ўлчанади.

1 *minim* 0,062 мл га тенглашиб, кўпинча валлардаги шакллар сиғими 2 дан 80 *minim* оралиғида бўлади. Катта сиғимдаги (120 *minim* гача) капсулалар парфюмерия саноатида ишлатилади. Шарсимон шаклдаги чоксиз капсулалардан фарқли равишда чокли капсулалар шаклига кўра турлича бўлади: шарсимон (round), узунчоқ (oblong), овалъ (oval), ректаль шамча шаклида (suppositories) ва тубатиналар (tubes) [31].

Юмшоқ капсула қобиғи таркибидаги ингредиентлар миқдориغا қараб, юмшоқлик даражаси уч хил бўлади. Юмшоқ желатинали капсулалар асосан

суяқ ёки пастасимон дори моддалар билан тўлдирилади. Баъзан юмшоқ капсула қобиғининг таркибига таъсир этувчи моддалар ҳам киритилади.

Юқори самарали технологияларни саноатга кириб келиши капсулаларни қабул қилиш йўллари кенгайишига эришилмоқда. Улар асосан энтераль (ичиш учун мўлжанланган) капсулалардан ташқари, бугунги кунда капсулаланган дори шакллари маҳаллий қўллаш учун ҳам ишлаб чиқарилмоқда. Жумладан, ректаль, вагиналь, сублингваль, чайнашга мўлжанланган капсулаларни ишлаб чиқиш юзасидан катта ишлар амалга оширилмоқда, шу билан бирга кулоқ ва кўз томчиларини ўзида сақлаган капсулалар ҳам мавжуд. Булардан ташқари дори моддасини таъсир этиш жойига қараб энтераль капсулаларни *ошқозонда парчаланадиган* ва *ичакда парчаланадиган* турларга ажратилади. Ичакда парчаланадиган капсулалар модификацияланган ажралиб чиқувчи воситалар қаторига кириб, улар меъда ширасига турғун, таъсир этувчи моддани ичак муҳитида парчалананиши – ажралишини таъминлайди [28]. Улар қаттиқ ёки юмшоқ капсулаларни кислотали муҳитга турғун бўлган пардалар билан қопланган, ёки кислотали муҳитга турғун бўлган пардалар билан қопланган гранулалар ёки кукунлар тўлдирилган капсулалар [32].

1846- йилда Француз олими Жуль Леуба капсула ишлаб чиқариш учун икки пластинкали асбобга патент олади, у асбоб 2 қисмдан иборат бўлиб бирига капсула бир қисми ўрнатилади ва ипак қурти шаклидаги цилиндрсимон қутидан ташкил топади.

Капсулалар ишлатилинишини ривожланиб кетишига сабаб бўлган: ёқимсиз, аччиқ таъмли антибиотикларни қўллаш туртки бўлди деса ҳам бўлади.

Қаттиқ қобикли капсулалар (Capsulfe durae operculate)

Юмшоқ битта қобикдан ташкил топган капсулалар (Capsulae molles)

Капсула желатини асосан глицерин ва сув, ва мустахкамлик учун асосий учта компонент нисбатига боғлиқ бўлади. Булардан; сорбитол, шакар сиропи ва глицерин.

Капсулалар асосан ичга қабул қилинади, камрок ректал қабул қилиш учун яна вагинал қўлланиши мумкин.

Юкорида айтилганидек ошқозон шароитида эрийдиган капсулалар айрилган эди. Лекин яна ошқозонда яра бўлса ёки ДМ да ошқозон шиллиқ қаватида шикаст етказадиган бўлса, капсулани ошқозон шароитига чидамли лекин ичак (ишкорий шароитга) чидамсиз бўлади бу капсулаларни қўллашда янада кўпроқ имконият беради. Орал капсулалар асосан сублинг ва гастроинтестинал пиянтлар мавжуд.

Доривор моддаларни ажралиб чиқишини бир меъёрга ёки узоқ вақт давомида таъсир этадиган капсулалар ҳам бўлади .Улар ретард капсула дейилади.

Капсула ишлаб чиқаришда ёрдамчи моддалар таъриф

Капсулаларни ишлаб чиқаришда махсус пленка ҳосил қилувчи ёрдамчи моддалар ишлатилади улар капсула эластиклигини ва маълум бир нисбатда мустаҳкамлигини таъминлайди Улар: зеин, парафин, ёғлар ва восксимон моддалар – метилцеллюлоза полиэтилен поливинил хлорид натрий алгинат. Ҳозирги пайтда капсулалар ишлаб чиқаришда желатин жуда кўп ҳолларда ишлатилади.

Желатин бу коллагенни гидролизидан ажратиб олинадиган модда бўлиб ўзини оқсил таркибида 19 тадан ортиқ аминокислоталардан ташкил топган бўлади ва уларни айримлари алмашилиб бўлмайдиган аминокислоталардир, глицин, пролин, оксипролин. Глутамин кислотаси, аргинин ва лизинни мисол қилиб айтса бўлади. Желатин ошқозон ичак шароитида осон эрийдиган модда бўлиб хатто ошқозон касалликларида юмшоқ таъсир қиладиган ва токсик ҳолати мутлақо йўқ ва ножўя таъсирлари йўқ.

Оқсил занжирни узунлигига қараб желатин ўзида 40000 дан 10000 мингача аминокислота занжиридан ташкил топган бўлади.

СНГ давлатларида асосан Б маркали желатин ишлатилади Европа ва АҚШда эса асосан Б ва А маркали желатин ишлатилади (маркаларга ажратиш

хусусан желатин хоссаларига қараб бўлади масалан, турғунлиги рН кўрсаткичи ва ёпишқоқлиги)

Желатин битта моддадан ташкил топмаган бўлиб у ҳар хил фракцияларда маълум бир системага асосан ҳосил бўлади. Желатин макромалекуласи спиралсимон бўлиб оддий шароитда водород боғлар билан ташкил топган. Температурани кўтарилиши билан водород боғлари узилиб спирал шакли бузилади ва эластик игна ҳосил қилиб кейин тарқоқ массани ҳосил қилади. Температурага қараб яна ўз ҳолатига қайтиши мумкун. Желатин спиралсимон тузилиши 20-25г да юз беради, фақатгина 3540 г ньютонсимон эритмага айланади.

Шундай қилиб желатинни совутганда маълум бир формани қабул қилиши кўл келади, ва айнан шу хоссаси учун желатин капсула ишлаб чиқаришда энг оптимал ва максимал турғунликни беради.

Желатин қобиқларини ишлатишда рухсат берилган ёрдамчи моддалар қўлланилади улар:

Пластификаторлар, стабилизаторлар, консервантлар, ароматизаторлар, бўёвчи моддалар ва пигментлар.

Пластификаторлар қўшилиши сабабли бу желатин турғунлигини ва эластиклигини кучайтиришдир. Бу хусусиятни берадиган моддалар асосан глицерин, сорбит, ПЭО-400, полиэтиленгликол ишлатилади. Қаттиқ капсула олиш учун пластификаторларни умумий миқдори 0,3-1,0 % гача бўлади, юмшок капсулалар учун эса 20-40 % гача бўлади.

Желатинни асосий муоммоси бу намликга турғунсизлиги бўлиб бу кўрсаткич нормаллаштириш учун желатинга зеин каби моддалар қўшилади, ва бу моддалар асосан плёнка ҳосил қилувчи моддалар ҳисобланади.

Айнан шу мақсад учун капсула устидан яна қўшимча қават қилиб шакар парааминобензоатлари ва целлюлоза қўлланилади, шуни таъкидлаб ўтиш керакки бу қопламалар ошқозонга зарар етказмаслиги ёки асосий дори моддасини эришига таъсир кўрсатмайди ва индеферрент бўлиши лозим.

Таъсири узайтирилган капсулалар (ретард капсулалар) капсулаларнинг алоҳида гуруҳи бўлиб, таркибидаги дори моддасини ажралиш тезлиги ва миқдорини ҳамда ажралиб чиқиш жойини бошқариш мумкин бўлган таъсири узайтирилган (пролонгирланган) капсулалар. Бунда махсус ёрдамчи моддалардан фойдаланилади, бу моддалар капсула қобиғининг таркибида ёки ичидаги дори моддаси билан бирга ёки ҳар икки ҳолатда ҳам бўлиши мумкин [26].

Спансулалар – қаттиқ капсулалар турига кириб, унинг таркибидаги дори моддаси турли хил вақтларда эришини таъминловчи мойли қобиклар билан қопланган микрокапсулалар ёки микродражелар аралашмасидан иборат.

Медулалар – қаттиқ желатина капсулалари бўлиб, таркибида плёнка билан қопланган микрокапсулалардан иборат.

Спансула ва медулаларнинг таркибига 3, 4 ҳатто 5 турдаги, ҳар хил қобик билан қопланган микрокапсулаларни жойлаштириш мумкин. Бу ядрони эриш вақтини узайтириши билан дори моддасининг таъсирини узайтиради [29.]

Микрокапсулалар – капсулаларнинг алоҳида гуруҳи бўлиб, полимер ёки бошқа материаллардан тайёрланган юпқа қобикдан иборат, шарсимон ёки геометрик шаклга эга бўлмаган, ўлчами 1 мкм дан 500 мкм гача бўлган фармацевтик таъсир этувчи қаттиқ, суюқ ёки газсимон моддаларнинг ёрдамчи моддалар билан ёки ёрдамчи моддаларсиз сакдайдиган капсулалар ҳисобланади. Бугунги кунда микрокапсулалар спансулалар, медулалар, суспензиялар, “ретард” типдаги таблеткалар, терапевтик системалар, брикетлар ҳамда ректал типдаги капсула дори турлари кўринишида қабул қилинади.

Пеллетлар – бир ёки бир нечта фармацевтик фаол моддаларнинг ёрдамчи моддалар билан ёки ёрдамчи моддаларсиз, қобик билан қопланган, ўлчами 2000мкм дан 5000мкм гача бўлган, шарсимон шаклдаги қаттиқ заррачалар.

Бугунги кунда фармацевтик ишлаб чиқаришда нанотехнология асосида дори моддасини янги *нанокапсулалар* шаклида ишлаб чиқариш амалга оширилмоқда. Нанокапсулалар – сунъий яратилган “дори моддаси учун контейнерлардир”. Улар 100-600 нанометр ўлчамларда бўлади.

Капсулалар тайёр дори воситалари орасида алоҳида ўрин тутати. Улар фармацевтик ишлаб чиқаришда таблеткалар ва инъекцион дори воситаларидан сўнг учинчи ўринни эгаллайди [31].

Ўзбекистон Республикаси 2010 йил реестрида жами 5808 та номдаги тайёр дори воситалари рўйхатдан ўтган бўлиб, уларнинг 500 таси (8,6%) капсула дори шаклига тўғри келади. Агар рўйхатдан ўтган капсула дори шакллари фармацевтик ишлаб чиқарувчилар бўйича таҳлил қилсак, 47 таси (9,4%) маҳаллий, 129 таси (25,8%) МДХ давлатлари ва 324 таси (64,8%) хорижий давлатлар фармацевтик корхоналари томонидан ишлаб чиқарилганлигини кўришимиз мумкин.

Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтган умумий капсула дори шакллари фармацевтик гуруҳлари бўйича таҳлил қиладиган бўлсак, антибиотиклар, витаминлар ва меъда-ичак ярасига қарши ишлатиладиган дори моддалардан тайёрланган капсулалар етакчи ўринларни эгаллайди (1-илова)[31].

Ўзбекистон Республикасида тайёр дори воситаларини ишлаб чиқарувчи фармацевтик корхоналар 150 яқин бўлиб, улар томонидан ишлаб чиқарадиган тайёр дори воситаларининг номенклатураси 873 тага етган. Бу корхоналардан фақатгина 9 тасида, 47 номдаги капсулаланган дори шаклини ишлаб чиқариш йўлга қўйилган.

4. Спирт- сувли ажратмалар тайёрлаш технологиясида биофаол моддаларнинг роли.

Кўп асрлик халқ табobati анъана ва тажрибаси барча аҳоли табақаси орасида доривор ўсимликларга нисбатан юксак ишончни шакллантирди. Доривор ўсимликлар деганда, инсон ёки хайвонот тирик организмга таъсир

кўрсатувчи турли кўринишдаги ўсимлик турлари тушунилади ва шу туфайли улар биологик фаол моддалар дейилади [27].

Халқ табобатида фитопрепаратлардан фойдаланиш тажрибаси ошди – кам захарли ва самарали препаратлар: спирт-сувли ажратма кўринишида ўсимликлардан ажратиладиган биологик фаол моддаларнинг натив комплекслари – тиндирма, экстракт, элекси́рларга қизиқиш янада ортди. Спирт сақловчи доривор ўсимлик препаратларига аҳоли орасида оммавий талаб ошмоқда. Бу кўп асрлар давомида орттирилган тажриба – кўпгина касалликларни даволаш ва олдини олишда умумий қувватлантирувчи восита, айниқса суст кечувчи (нерв – психик, ошқозон – ичак, жигар, буйрак, юрак – қон томир тизими фаолияти бузилиши) касалликларида даво хусусияти билан боғлиқ.

Бирламчи биосинтез моддаларини оксил, липид, углевод, нуклеин кислоталар ва витаминлар ташкил қилади. Иккиламчи биосинтез маҳсулотларига биологик фаол моддалар: гликозидлар, алкалоидлар, эфир мойлар, фенол бирикмалар, флавоноидлар, ошловчи моддалар, органик кислоталар, минерал элементлар, қатронлар киради.

- *Полисахаридлар* – юқори молекуляр модда бўлиб, кўп миқдорда (10 дан зиёд) моносахарид қолдиқлардан иборат. Спирт сақловчи препаратлари шиллиқ ва пектин моддалари, баъзи ҳолларда гемицеллюлоза сақлаши мумкин. Полисахаридлар иммунотроп фаолликка эга. Улар интерферон индуктори бўлиб, фагоцитозни фаоллайди [43].

- *Витаминлар* – қуйи молекуляр бирикма бўлиб, модда алмашинув жараёнида юқори биологик фаолликка эга. Витаминлар икки гуруҳга бўлинади:

Ёғда эрийдиган–витамин А (ретинол), провитаминлар (каротиноидлар), кальцифероллар, токофероллар, филлохинонлар.

Сувда эрийдиган – бунга В гуруҳ витаминлари, аскорбин кислотаси, рутин ва бошқалар кириб, улар кўпроқ этил спирти билан турли нисбатда сув билан ажратиладиган ўсимликларда учрайди. Аскорбин кислотаси

организмда оксидловчи – тикловчи тизим ҳосил қилиб асосий алмашув жараёнларини таъминлайди.

- *Р гуруҳ витаминлар* – (биофлавоноидлар) аскорбин кислотасининг оксидланишидан табиий ҳимоячисидир, улар милкдан қон кетишининг олдини олиб томирларнинг бириктирувчи тўқимасини мустаҳкамлайди.

- *Сапонинлар* – агликон тузилишига қараб стероид ва тритерпен турларга бўлинади. Стероид сапонинларда агликон C_{27} – стерол ҳосиласи кўринишида. Улар антикоагулянт, балғам кўчирувчи ва муколитик активликка эга.

- *Флавоноидлар* – $C_6 - C_3 - C_6$ углевод бирликлари скелетини ўзида сақловчи фенол бирикмалар. Флавоноидларнинг маълум эффектларидан бири унинг гепатопротектор хусусиятидир [58]. Бундан ташқари, флавоноидлар антикоагуляцион ва яллиғланишга қарши таъсирларга эга .

Кверцетин, рутин, цитрин флавоноидлари радиопротектор таъсирга эга. Гиперозид, кверцетин, кемпферол, ацетилвитексин ва бошқалар артериал томирларни, кенгайтиради, айниқса коронаролитик таъсирга эга. Кверцетин ва кемпферол диуретик хусусиятга ҳам эга.

- *эфир мойлар* – органик моддаларнинг учувчан, суюқ аралашмасидир, уларга: углеводородлар, спиртлар, мураккаб эфирлар, кетонлар, лактонлар, ароматик компонентлар ва х.о [46].

Эфир мойлар кўпгина касалликлар қўзғатувчиларига қарши фойдали самара беради. Микробга қарши фаоллик далабой, лимон ўти, тоғжамбил, маврак, эвкалипт эфир мойларига хосдир. Валерьяна, лимон ўти, ялпиз, эвкалипт ва бошқаларда спазмолитик таъсирга эга. Табиий келиб чиқувчи спирт сақловчи препаратларнинг истиқболли йўналишларидан бири бўлиб уларни гипоксияга қарши комплекс даво чоралари таркибига киритиш ҳисобланади. Маълумки, хужайра ва тўқималарда энергия танқислиги натижасида гипоксия ҳолати ва бу ўз навбатида эркин радикал жараённинг бошланишига олиб келиши ва хужайра структурасининг бузилиши, кўпгина патологик ҳолатлар асосини ташкил қилади [51,52].

I-боб бўйича хулоса

Адабиётлар шарҳи бўйича хулосалар шундан дарак берадики, гепатопротектор таъсирга эга бўлган фитопрепаратларнинг ҳозирги кундаги ҳолати ва истиқболи тўлиқ ўрганилди ва уларга бағишланган илмий изланишлар , айниқса капсула дори шаклини яратиш ҳақида маълумотлар берилди. Биз томонимиздан тақдим этилган қисқача адабиётлар шарҳи гепатопротектор таъсирга эга препаратларнинг ўрганилганлик даражаси ҳақида таасуротга эга бўлиш мумкин. Дори препаратларидан энг самарали ва қабул қилишга қулай бўлган қуруқ экстрактлар, капсула дори шакллари яратиш ва тадқиқот қилиш, ишимизнинг асосий мақсади қилиб белгиланди.

II БОБ. ТАДҚИҚОТ ОБЪЕКТИ ВА УСУЛЛАРИ

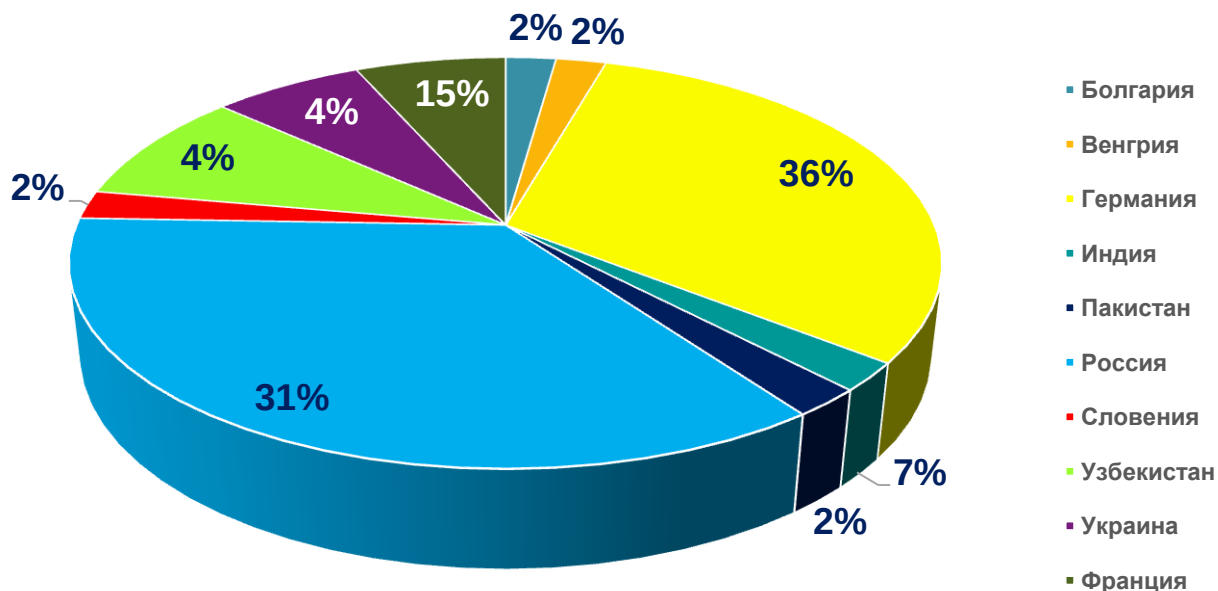
1. Танланган тадқиқот объектларининг асосланиши

Ўрганилаётган тадқиқот объекти “Оддий ола ўти” куруқ экстракти субстанцияси асосан импорт қилинганлиги туфайли, ва бу капсулаларни нархи бир неча бор баланд бўлиши сабабли, айнан “Оддий ола ўти” ўсимлигини маҳаллийлаштириш ва ундан куруқ экстракт олиш ва капсулалар технологиясини ишлаб чиқиш бизни мақсад бўлгани сабабли, кўйидаги статистик маълумотларга эътибор бердик.

Диаграммадан кўриниб турибдики импорт қилинадиган маҳсулот хажми жуда катта, ва ўзимизда бу маҳсулотни ишлаб чиқиш ва капсулалаш технологиясини ишлаб чиқишга асос бўла олади [12,13,14,15].

1-Диаграмма

Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтган гепатопротектор дори воситаларини давлатлар бўйича тақсимооти



2.Оддий ола ўти ўсимлиги

Оддий ола ўти қушқўнмас-Silybum maritimum, астрасимонлар оиласига мансуб.

Кимёвий таркиби. Оддий ола ўти ўсимлигида биологик фаол моддалар мавжуд бўлиб улардан: макаронутриентлар, магний - 4.2; кальций - 16,6, калий -9,2, темир -0,08, витаминлар -А,Е, К, Ф, Д, Б гуруҳ витаминлари; ёғлар - (32% гача), эфир мойлари (0,1% гача);

биоген аминлар - тирамин, гистамин;

флавоноидлар, липидлар комплекси - токофероллар, фосфолипидлар, асилглицероллар;

Асосий фаол моддалар ўсимликларнинг асосий фаол компонентлар - флаволигнан: силибин, силикрестин, силидианин - улар Силимарин таркибдан ташкил этади [40].

Ўсимлик таркибидан ажратиб олинadиган флаваноидлар комплекси ҳисобланади ва улар: силибинин ёки силибин 70%, силидианин 10 % силикрестин 20 % , изосилибин 5% .

Тиббиётда оддий ола ўти меваларини организм ва жигар фаолиятини яхшилайдди.

Силимарин - оддий ола ўти (сут қўш қўнмас) ўсимлигидан олинadиган табиий модда бўлиб, илк бор тарихий Греция ва Рим шифокорлари томонидан жигар хасталикларига даво сифатида ишлатилган.

Лекин уни хакикий шифобахш ва даволовчи хусусиятини силимарин комплекси ажратиб олингандагина йўналтирилган ва комплекс даволашда қўлланилиши бошланган ва уни битмас тугаммас таъсирлари шундай тарифланади[41]:

- Липидлар оксидланишини камайтиради ва организмда Глутатион ни камайишига таъкиклик килади (Глутатионни сакловчи – энг кучли биоантиоксидант)

- Гепатацитларга токсинларни тушишини тақиклайди.
- Лейкотреинларни ҳосил бўлишини камайтиради (ёғкислоталарини жигарга модуляциясини камайтиради)
- Гепатитларда протеинни синтезини стимуллайди
- Жигар фиброзида қайта ривожланишини секинлаштирувчи ёки тўхтатувчи.
- Жигар хужайраларини емирилишини тўхтатиб, жигар церрози ёки гепатит вируси келтириб чиқарадиган талофатларини оғохлантиради.
- Ўт йўллари касалликларида: холицестит, холигнит ва ўт йўллари дискензияси. Бу ҳолда жигар гепатоцитларига таъсир кўрсатади ва моддалар алмашинуви натижасида эркин радикаллар (токсинлар) ажралиб чиқиши тезлашади.

Клиник текширувлар шуни кўрсатадики силимарин организмда тушганда ўз фаолиятини саклайди ва одам организмда жуда яхши ўзлаштирилади.

Силимариннинг жигар биохимик вазифасини тиклаб олишини айниқса сурункали ёки орттирилган гепатит вируслари шу жумладан хроник алкаголлик томонидан етказилган талофатларини енгиллаштиради [43].



Оддий ола ўти (*Silybum marianum*)

3.Оддий ола ўти куруқ экстракти

Оддий ола ўти куруқ экстракти “Балзам МЧЖ” томонидан олинган ва бизга оддий ола ўти куруқ экстрактни стандартлаш ва капсула технологиясини ишлаб чиқиш учун тақдим этилган. Оддий ола ўти куруқ экстракти сарик ёки оч жигарранг ўзига хос хидли сочилувчан ва гигроскопик кукун бўлиб сув ва спиртда осон эрийди, намлиги 8,6% , оғир металллар 0,01 % дан ошмайди, 80% га яқин силимарин сақлайди. Ўрганилган куруқ экстракт кам захарли ва гепатопротектор таъсирга эга [].

4. Ёрдамчи моддалар

Ёрдамчи моддалар – бу дори препаратларини тайёрлашда ишлатиладиган қўшимча моддалардир. Ёрдамчи моддаларга тиббиётда қўлланиш учун тегишли меъёрий хужжатлар билан рухсат берилган бўлиши лозим ДФ,ФМ,ВФМ.

Ёрдамчи моддалар деярли ҳамма дори препаратларининг ингредиенти бўлиб ҳисобланади ва улар қўлланилганда организмнинг аъзо ва тўқималари билан тўқнашади, шу туфайли уларга алохида талаблар қўйилган.

- дори препаратини тиббий қўлланилишига мослиги, яъни дори препаратининг фармакокинетикасини ҳисобга олган ҳолда зарур бўлган фармакологик таъсирини тахминлаб бериш.Ёрдамчи моддалар дори воситасининг биологик мослигига таъсир қилиши ёки ўзгартириши мумкин эмас;

-ишлатиладиган миқдорлари биологик хавфсиз ва организм тўқималари билан мос келиши лозим, ҳамда аллергия ва токсик таъсири бўлмаслиги лозим;

- иқтисодий қулай ва маҳаллий саноатда ишлаб чиқиш имкони бўлиши лозим.

Капсула дори турини ишлаб чиқишда ёрдамчи восита сифатида аэросил, канд упаси, микрокристаллик целлюлоза, кальций карбонат, картошка крахмали, кальций стеарат ва тозаланган сув ишлатилади.

Микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) “Интрацел” – ТШ Уз 42-0002-96. Оқ рангли, хидсиз, махрутийсимон кристалл модда бўлиб, сувда, спиртда ва хлороформда эримайди, тўкилувчанлиги $2,026-4,16 \cdot 10^{-3}$, тўкилма зичлиги $325,0-367,9 \text{ кг/м}^3$, зичланиши $3,79-5,16$, тахтакачланиши $12,07-12,5$, ғоваклиги $22,47-18,26\%$. Ушбу МКЦ ўз хусусияти билан дори шаклини тайёрлашда кенг миқёсда ишлатиладиган капилляр тизим ҳосил қилувчи крахмал ва қандни ўрнини бутунлай ёки қисман қоплаши мумкин.

Қанд упаси – ФМ 42-77-72. Оқ рангли, ширин мазали кукун. Қанд упаси дори воситасини эрувчанлигини яхшиловчи моддалар сарасига киради. Чунки у сувда яхши эрийди. Қанд капсулага таъсир қилувчи моддага нисбатан тез эриб, капсулани парчаланишига олиб келади [45,46].

Кальций карбонат – ФМ 42-77-72. Табиатда кенг тарқалган минерал туздир. Унинг солиштирма оғирлиги $-1430,0 \text{ кг/м}^3$, зичлиги- $1,9$, хид ва мазага эга эмаслиги, оқ ранглилиги билан таблетка технологиясида қўллашга қўл келади. Айниқса, дори шакллари мустаҳкамлигини ва осон парчаланишини мувофиқлаштириши мумкинлиги, капилляр тизим ҳосил қилувчи крахмал кам миқдорда бўлганда ва хар хил босим кучида унинг иштирокида тайёрланган маҳсулотнинг сифатига салбий таъсир этмаслиги исботланган [45,46].

Картошка крахмали – ДСТ 7699-78. Картошка крахмали сферик шаклга эга бўлганлиги учун учун дори шалларида етарли миқдорда микротармоқлар ҳосил қилади ва самарадор парчалантирувчи ҳисобланади [45,46].

Кальций стеарат – ТШ 6-09-42-33-76. Кальций стеарат мойловчи бўлиб, қолип сатҳини юпқа парда билан қоплаб ишқаланишини камайтиради [45,46].

Тозаланган сув – ФМ 42-2619-89. Оқ рангли, хидсиз суюқлик, pH – $5,0-6,8$ апироген [45,46].

5. Тадқиқот усуллари

Дори турларини ва биологик фаол моддаларни сифат ва миқдорий таҳлил қилинганда қуйидаги усул ва асбоблар қўлланилди:

- спектрофотометрия усули (спектрофотометр Agilent-8453) Agilenttechnologies (Германия) фирмаси;
- гравиметрия усули (BP 310 S₁DenverInstrumentM-310 аналитик тарозилари (Германия));

Олинган дори шакллари умумий фармакопея мақолалари талабларига биноан назорат қилиб борилди: қуруқ экстракт «Экстрактлар» мақоласи умумий талаблари бўйича олиб борилди. Капсула умумий фармакопея мақоласининг «Таблеткалар» (ДФ XI, 2-нашр, 154-157 б. бўйича) назорат қилинди. Ҳамма тайёрланган қуруқ экстракт ва унинг асосида тайёрланган капсуланинг микробиологик тозалигини ДФ XI, 2-нашр, 193 б. ва ўзгариш 2 (2005) бўйича, Тошкент шаҳри тиббий маҳсулотлар синов маркази лабораториясида ўрганилди. Ўсимлик ва табиий хом ашёдан қаттиқ, суюқ дори воситалари 3Б категорияга киритилади, яъни 1 г текширилаётган дори шаклида 10^4 дан кўп бўлмаган аэроб бактериялар, 2×10^2 замбуруғлар, ва 10^2 дан кўп бўлмаган энтеробактерия ва баъзи грамманфий бактериялар бўлиши рухсат этилади. Бунда, 10 г препаратда, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ва *Salmonella* бўлмаслиги лозим [ДФXI].

6. Оддий ола ўти қуруқ экстрактининг сифат кўрсаткичларини аниқлаш усуллари

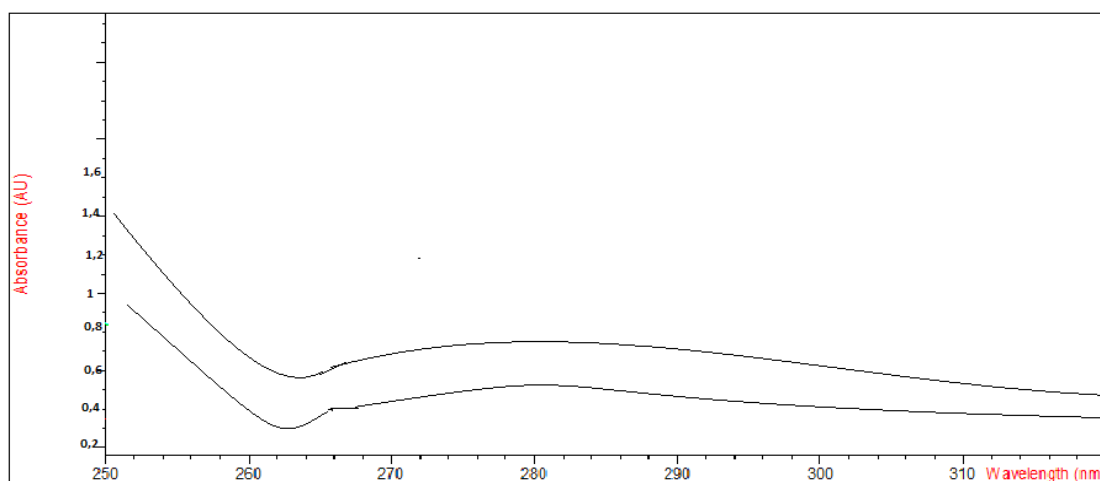
Юқори самарали фитопрепаратларни ишлаб чиқишда уларнинг сифат миқдорини аниқлаш лозим. Оддий ола ўти ўсимлигидан олинган қуруқ экстракт, ва у асосида тайёрланган оддий ола ўти капсуласи, таъсир қилувчи моддаларининг чинлиги ва миқдорий кўрсаткичларининг таҳлили учун аниқлаш усулини танлашда, устун бўлган биологик фаол моддаларнинг

сифат таркибини аниқлаш тадқиқотлари ўтказилди. Дори шакллариининг сифат ва миқдор таркибини одатдаги кимёвий реакциялар билан ўрганилди.

Ишлаб чиқилган дори шаклларида силимарин чинлигини УБ-спектрофотометрик усулда аниқлаш натижалари

Оддий ола ўти куруқ экстракти миқдорини аниқлаш учун тайёрланган спиртли эритмасини УБ-спектрда 220нм дан 360 нм тўлқин узунлигида 288нм оралиғида максимумни бериши кўрсатди.

1-Расм



PCO Силимарин 220дан 360 нм тўлқин узунлиги 288нм да кўрилди

7. Капсуланинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш усуллари

Тайёр капсулаларнинг сифат кўрсаткичлари тегишли меъёрий хужжатлар бўйича баҳоланди ва стандартланди.

Ташқи кўриниши. Қурулланмаган кўз билан 20 та қаттиқ желатина капсулаларининг ташқи кўриниши билан баҳоланади. Бунда капсулаларнинг юзи силлиқ, шикастланмаган бўлиши, кўзга кўринадиган хаво пуфакчалари ва механик аралашмалари бўлмаслиги керак. ДФ XI (2 том, 143 бет) талабларига жавоб бериши керак[45].

Парчаланиши. Ичишга мўлжалланганкапсулалар ошқозон —ичак фаолиятида парчаланиши керак [45].

Капсулаларнинг парчаланишини аниқлаш ДФ XI нашрининг “Таблетка” мақоласида келтирилган усул бўйича олиб борилади.

Тажрибани ўтказиш учун текшириладиган дори шаклининг 18 та намунаси танланди, биттадан ҳар бир трубкага жойланди, юқори дискига зангламайдиган пўлатдан тайёрланган тешиклари 2 мм ли сеткани маҳкамланди ва 37 ± 2 °C ҳароратда сувли идишга солинди. Ускунани ёқилди ва берилган дори шакли мақоласида тасвирланганидек аниқланди. Диск сеткасида заррачалар умуман қолмагунча ҳамма намуналар бутунлай парчаланиши шарт. Агар 1 ёки 2 намуна парчаланмаса, тажрибани қолган 12 намунада қайтарилади. 18 тадан камида 16 та намуна парчаланиши шарт. Парчаланиш вақти 30 мин.

Эриши. Дори воситасининг 45 минут мобайнида сувда эриши, агар бошқа шахсий мақолаларда кўрсатмалар бўлмаса, 75% дан кам бўлмаслиги лозим [45].

Эришини баҳолаш учун «Айланма кажава» ускунасидан фойдаланилади. Эриш муҳити сифатида сув ва шахсий мақолаларда кўрсатиб ўтилган бошқа эритувчилар (хлорид кислота, турли рН кўрсаткичли буфер муҳитлар ва б.) дан фойдаланилади. Текшириладиган намуна (битта таблетка ёки драже)ни куруқ кажавага жойлаб, уни эриш муҳитига шундай жойлаш лозимки, идишнинг тубигача масофа (20 ± 2) мм бўлиши лозим. Идишни қопқоқ билан беркитилади, сўнгра кажавани айлантирилади, режими шахсий мақолада таъкидланганидек ёки 100 айланиш/мин бўлиши лозим. Эритмадан синама олиб, 45 мин дан 0,45 мкм порали «Владипор» ёки «Миллипор» фильтри орқали филтрланади. Филтратда таъсир қилувчи модданинг миқдорини тегишли аналитик усулда аниқланади[45].

Ўртача оғирлик ва ундан четланишни аниқлаш. 20 та капсула биргаликда тортилади ва ўртача оғирлик аниқланади. Ҳар битта капсула алоҳида тортилиб, оғирлиги билан солиштирилади. Ҳар битта капсуланинг оғирлиги ўртача оғирлигидан фарқи ± 10 % дан ошмаслиги керак. 20 та

капсулани очиб, ичидаги моддани тозаланади ва қобиғи тортилади. Бунда фақат иккита капсула оғирлигидаги фарқи $\pm 25\%$ гача рухсат этилади[45].

Сақланиши. Капсулалар 16-22 °C ҳароратда, нисбий намлиги 40% бўлган хоналарда, салқин жойда сақланади[45].

Массанинг сараланишини аниқлаш усули. Бунинг учун 100 г массани ҳар хил диаметрли тешиқларга эга бўлган элакларда эланади[45].

100 г массани энг юқоридаги элакка солиб тебранма асбобга 5 дақиқа 36 рад/сек тезликка қўйилади ва бир дақиқадан сўнг элаклар очилиб, элакдаги ҳар битта масса алоҳида тортилади. Бунда элакдан ўтгани “-”, элак устида қолгани “+” билан белгиланади.

Массанинг сочилувчанлик зичлигини аниқлаш усули. Массанинг сочилувчан зичлигини аниқлаш таблетка тайёрланадиган диаметри 25 мм ли қолипларда олиб борилади. Бунинг учун қолип масса билан тўлдирилади ва ортиқча масса чизғич ёрдамида суриб қўйилади ва қолипдаги масса тортилиб, қолип ҳажмига бўлинади[45].

Сочилувчанликни аниқлаш. Сочилувчанликни аниқлаш ВП-12 А вибрацион мосламасида олиб борилади [46].

II БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСА

Текшириш объект ва усуллари – ўсимлик хом ашёси: Оддий ўла ўти хамда ўсимликдан олинган куруқ экстрактлар ва ёрдамчи моддалар хақида батафсил маълумотлар бериб ўтилган. Бундан ташқари, куруқ экстракт ва капсулада сифат кўрсаткичларидан парчаланиши, эриши, массанинг сараланишини аниқлаш, массанинг сочилувчанлик зичлигини аниқлаш аниқлаш, сочилувчанликни аниқлаш усуллари кўрсатилиб ўтилган.

III БОБ. ОДДИЙ ОЛА ЎТИ ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИНГ СИФАТ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ АНИҚЛАШ

Мазкур боб тадқиқотлари оддий ола ўти ўсимлиги асосида олинган гепатопротектор таъсирга эга бўлган қуруқ экстрактни сифатини баҳолашга бағишланган. Ушбу бобда қуруқ экстракт таркибидаги силимарин миқдорини аниқлаш бўйича таҳлил натижалари ҳам киритилган.

Маҳаллий ўсимлик хом ашёлари асосида янги дори шакллари яратиш ҳозирги замон фармациясининг долзарб вазифасидир. Сўнги вақтда дунё фармацевтик саноатида қуруқ экстрактлар яратиш ва улар асосида узок сақланиш муддатига эга, қабул қилишга қулай дори препаратларини яратиш, зарарсиз дори воситалари заҳирасини кўпайтириш имконини беради [13,14,15].

1. Оддий ола ўи қуруқ экстрактининг гигроскопиклигини ўрганиш.

Фаол субстанцияларни ҳаводан сув буғини тортиб олиш хоссаси – гигроскопиклик деб аталади. Моддаларнинг бу хоссаси ҳаво таркибидаги буғларнинг таранглиги, модда заррачаларининг юзасидаги тарангликка нисбатан кўп бўлганда содир бўлади, бунда гигроскопик хоссага эга бўлган моддалар ҳаво таркибидаги буғларни ютиб, шу ютилган намликда эрий бошлайдилар. Физикавий жихатдан бу ходисани кенгроқ талқин этиш учун нам ҳавонинг асосий омилларини ва фаол субстанциялар таркибидаги намликни боғланиш турларига тўхталиб ўтиш лозимдир

Нам ҳавони таърифловчи асосий омилларга абсолют ва нисбий намлик, ёки ҳавонинг тўйиниш даражаси, ҳавонинг намлик ва иссиқлик (энтальпия) сақлаши каби тушунчалар киради. Нам ҳаво бу қуруқ ҳаво ва сув буғларидан ташкил топган аралашма, у бир вақтнинг ўзида намлик ва иссиқлик сақловчи ёки ташувчи манбаа бўлиб хизмат қилади.

Абсолют намлик деб, бир кубометр нам ҳаво таркибидаги сув буғи миқдорига (кг) айтилади [45].

Нисбий намлик ёки хавонинг тўйиниш даражаси маълум, тенг шароитдаги (харорат, хажм, барометрик босим) бир кубометр нам хаво таркибидаги сув буғи массасининг бир кубометр хаво таркибидаги максимал сув буғи массасидаги тўйинган буғ зичлигига нисбатидир. Нисбий намлик хавонинг нам ютишини ифодаловчи асосий кўрсаткичлардан бири. Сув буғи билан тўйиниш борасида хаво намланади, унинг харорати пасаяди ва хажми ўзгаради. Шунинг учун хавонинг намлигини ифодаловчи “абсолют намлик” тушунчаси ўрнига абсолют қуруқ – хаво масса бирлиги таркибида сақланган намлик миқдорини аниқлаш қулай. Хавонинг намлиги деб бир килограмм абсолют қуруқ хаво ҳисобига тўғри келадиган нам хаво таркибидаги сув буғининг (кг) миқдорига айтилади. Нам хавонинг иссиқлик сақлаши деб (энтальпия) маълум хаво хароратида ($^{\circ}\text{C}$ да), абсолют қуруқ хаво $C_{\text{кх}}t$ ва сув буғи $x i_{\text{п}}$ (Дж/кг қуруқ хаво) энтальпияларининг суммасига айтилади:

$$I = C_{\text{кх}}t + x i_{\text{б}}$$

бу ерда $C_{\text{кх}}t$ – абсолют қуруқ хавонинг ўртача солиштирма иссиқлик сақлаши, бу сон 1000 Дж/(кг град)(0,24 ккал/(кг град) ташкил этади,

$i_{\text{б}}$ – сув буғининг энтальпияси, Дж/кг.

Технологик жараёнларга таъсир этишини изохлаш учун нам хавонинг асосий хоссаларини тўла ифодаловчи доимий босим $p=760$ мм см уст. ($=99 \text{ кН/м}^2$) учун нам хаво $I - x$ диаграммаси Л.К.Рамзин томонидан таклиф этилган. Ушбу диаграмма хавонинг доимий энтальпиясига эга шароитда нам хавонинг қуруқ материал билан мулоқотга кириши, айниқса буғ-хаво аралашмасидан сувни конденсацияга учрашини ($t_{\text{р}}$) изохлайди. Бошланғич маълум бир ҳароратга эга (t_1) ва доимий намлик сақлаган хавонинг “шудринг нуқтаси” гача совуши ($t_{\text{ш}}$), унинг таркибидаги намликнинг камайишига сабаб бўлмайди, бироқ “шудринг нуқтаси” дан ҳароратни кўпроқ пасайиши, хаво таркибидаги намликни маълум бир қисмини конденсацияга учраб, миқдори камайишига олиб келади. Хавонинг нисбий намлиги $W_{\text{нисб}}=100\%$ ни ташкил

этганда сувнинг эркин боғланиш энергияси $E=0$ га тенг бўлади. Қанчалик каттик жисмда намлик кам сақланса шунчалик ундан намлик буғлатиш учун кўп ишчи кучи сарфлаш лозим. Маълум бўлишича стехиометрик нисбатда материал билан кимёвий боғланган намлик энг мустахкам деб ҳисобланади ва у фақат ўта юқори ҳароратда ёки кимёвий реакция натижасида каттик жисмни тарк этиши мумкин. Бу намликни қуритиш жараёнида бартараф этиш мумкин эмас. Қуритиш жараёнида каттик жисмлар физик-кимёвий ва асосан механик боғланган намликни йўқотади. Физик-кимёвий боғланган намликка мисол қилиб, адсорбцион (полимолекуляр ва мономолекуляр қатламлар намлиги) ва осмотик боғланган намликларни келтириш мумкин.

Бўкиш намлиги деб, материалнинг осмотик заррачалари томонидан бўкилган ёки коллоид тизимда иммобиллашган маълум намликка айтилади. Бўкиш намлиги материал томонидан ютилади ва бунда унинг ҳажми ортиши кузатилади. Сочилувчан материаллар таркибида фақат кимёвий боғланган намлик сақланса, у қуруқ деб ҳисобланади. Агар сочилувчан материал таркибида боғланган намлик бўлса, бироқ эркин намлик бўлмаса, бундай материал қуруқ ёки табиий нам деб аталади. Материалнинг умумий массасига нисбатан намлиги фоизда ифодаланган намлик нисбий деб юритилади:

$$X = \frac{m_0 - m_k}{m_0} * 100$$

бу ерда m_0 - бошланғич тортма массаси;

m_k - қуритилган тортма массаси.

Абсолют намлик (W_{abc}) бу материалнинг таркибида сақланган намликни қуруқ материал массасига фоиздаги нисбатидир:

$$W_{abc} = \frac{m_0 - m_k}{m_0} * 100$$

Нисбий ва абсолют намликлар орасидаги боғлиқликни қуйидаги

тенгламалар ёрдамида ифодалаш мумкин:

$$W_{абс} = \frac{W_{нисб}}{100 - W_{нисб}} * 100$$

$$W_{нисб} = \frac{W_{абс}}{100 + W_{нисб}} * 100$$

Қуриш жараёнида материал таркибидаги намликни эркин ва боғланган деб таснифлаш мумкин. Эркин намлик деб материалдан буғланиш тезлиги эркин юзадан сувни буғланиш тезлигига тенг намликка айтилади. Шунинг учун материал таркибидаги эркин намлик бор бўлганда $p_m = p_t$ (1.6.), бу ерда p_t - эркин юза устидаги тўйинган буғ босими, p_m - материал устидаги тўйинган буғ босими. Буғланган намлик деб нам материал таркибидаги намликни буғланиш тезлигидан кам бўлишига айтилади, бунда p_m кичик p_t дан бўлади. Материал таркибидаги эркин намлик ҳар қандай буғ билан тўйинган нам ҳаво кўрсаткичидан кичик бўлган нисбий намликдан ажралиб чиқади. Боғланган намликни ажралиб чиқиши атроф муҳит намлигини тенг мувозанатли намлик кўрсаткичидан кам бўлган ҳолдагина содир бўлиши мумкин. Намлик ютаётган ёки аксинча қуритилаётган материал устидаги буғнинг парциал босими камайиши ва $p_m = p_t$ тенг бўлиши натижасида динамик тенг муносиблик юзага келади [46].

Юқорида келтирилган маълумотлар асосида хулоса қилинадиган бўлса, бугунги кунда қуруқ экстрактлар тайёр дори воситалари орасида кенг тарқалган дори турларидан бўлиб, уларнинг улуши турли давлатларда тиббиёт амалиётида қўллашга руҳсат этилган дори воситаларининг 30-40% ини ташкил этади [46].

Бу қуруқ экстрактларнинг қатор ижобий хоссалари: аниқ дозаланиши, ихчамлиги, турғунлиги, таъсир этувчи моддалар фармакотерапевтик хоссаларини бошқариш имкониятларининг мавжудлиги, сақлаш ва ташиш шароитларини қулайлиги ва бошқа шу каби хусусиятлар билан изоҳланади.

Шу билан бирга қуруқ экстрактларни тайёрлаш мураккаб жараён бўлиб, бунда тайёрланадиган маҳсулотнинг сифат кўрсаткичларига турли

омиллар: қўлланиладиган ёрдамчи моддалар, технологик услублар, таъсир этувчи моддаларнинг ўзига хос физик-кимёвий хоссалари кабилар фаол таъсир кўрсатади. Шу сабабли қуруқ экстрактлар технологиясини ишлаб чиқишда турли технологик, биофармацевтик, физик-кимёвий омилларни тайёрланаётган қуруқ экстрактларнинг самарадорлиги ва безарарлигига кўрсатадиган таъсирларни чуқур ўрганиб, тахлил қилиш асосида танлашни тақозо этади.

1 - жадвал

Қуруқ экстрактнинг гигроскопиклик хоссасини аниклаш натижалари

Вакт, соат	Ўрганилган нисбий намликлар											
	100% (H ₂ O)			90% (ZnSO ₄)			79% (NH ₄ Cl)			58% (NaBr)		
	m ₁	m ₂	%	m ₁	m ₂	%	m ₁	m ₂	%	m ₁	m ₂	%
3	5,012	5,220	4,15	5,106	5,296	3,70	5,020	5,176	3,10	5,019	5,042	0,46
6		5,227	4,28		5,315	4,10		5,212	3,82		5,091	1,43
9		5,231	4,37		5,321	4,20		5,214	3,86		5,124	2,10
12		5,233	4,41		5,328	4,35		5,218	3,94		5,178	3,17
24		5,238	4,50		5,331	4,40		5,221	4,00		5,211	3,80
48		5,241	4,57		5,337	4,52		5,225	4,08		5,215	3,90
72		5,241	4,57		5,338	4,54		5,229	4,16		5,224	4,08

2. Оддий ола ўти қуруқ экстрактининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш.

Заррачалар шакли. Қуруқ экстрактларнинг технологик хоссалари кўп жихатдан заррачалар шаклига ва ўлчамига боғлиқ бўлади. Агар заррачалар

анизодиаметрик шаклга эга бўлса, узунлиги энидан бир неча марта катта бўлади. Бундай тузилишга эга бўлган моддалар асосан коникарсиз технологик хоссаларни намоён этади. Изодиаметрик шаклга эга бўлган заррачаларни узунлиги уларнинг энига яқин бўлади. Улар асосан кўп киррали куб ёки шарсимон бўлади. Шакл омили деб - заррача узунлигини унинг энига бўлган нисбатига айтилади. У қанчалик кичик бўлса заррачаларнинг технологик хоссалари шунча яхши бўлади.

Куруқ экстрактнинг кристаллиги ва унинг ўлчамлари Тошкент Тиббиёт Академиясининг Гистология кафедрасида, электрон микроскоп остида тегишли равишда 125-2800 баробар катталаштиришда кўриш орқали аниқланади. Аниқлаш куруқ усулда амалга оширилади. Заррачаларнинг шакллари кўриш ва чизишда қулайлик яратиш учун кичик аудиторияларда микроструктураларни демонстрация қилиш учун мўлжалланган микропроектордан фойдаланилди. Экрандаги катталаштирув микроструктураларни чизиш, микрофотографиялаш ва батафсил ўрганиш имкониятини беради. Микропроектор металллик корпусдаги проекцион аппарат, унинг остига қўйиладиган тумбочка, аппаратдан 3 метрдан ортиқ бўлмаган масофада қоронғилаштирилган хонада микроструктураларнинг проекцияларини кўриш учун мўлжалаланган деворий экран, микроструктураларни кўриш учун мўлжалаланган столга жойлаштириладиган вольфрамли кучлантирувчи экрандан иборат. Проекцион аппаратнинг корпусида проектор жойлашган бўлиб, у махсус приставкали биологик микроскопдан ва куруқ экстрактлар жойлаштириладиган дискларни ўрнатиш ва мустахкамлаш учун мўлжалланган қурилмадан иборат. Аппарат корпусининг олидинги қисмида микропроекторнинг бошқариш панели мавжуд. Объективларнинг катталаштириш караси 2-жадвал бўйича амалга оширилди ва индометацин субстанцияси заррачаларининг ўлчамлари аниқланди [50].

Аниқлаш техникаси қуйидагилардан иборат: буюм ойнасининг тоза юзасига майдаланган ўрганилаётган куруқ экстракт жойлаштирилади ва

ойнани 180^0 га бураб, ойнага аста урилган ҳолда куруқ экстракт туширилади. Бунда ойна юзасида қолган куруқ экстракт чангги микроскоп остида кўриш учун етарли. Буюм ойнаси дискка ўрнатили, пружинали клеммалар ёрдамида мустахкамланади ва диск жойига ўрнатилади ва гайка билан мустахкамланади. Бунда дискка бир вақтнинг ўзида 6 та буюм ойнасини ўрнатиш мумкин. Микроскопнинг бош қисмига объективлар, туткич окулярлар жадвалга мувофиқ ўрнатилади. Микроскопдаги тасвирларнинг сифати сезиларли даражада ёруғликка боғлиқ бўлганлиги боис, кинопроекцион қурилманинг фонари ва системани совутиш учун вентилятор ёкиб қўйилади. Кейин микроскоп револьверига керакли бўлган объективлар бураб қўйилиши лозим. Агар микроскопнинг штативига унинг ишчи ҳолатида тепадан қаралса, уларни катталаштириши ортиб бориш тартибида соат стрелкаси бўйича жойлаштириш тавсия этилади. Тажриба натижалари субстанция заррачалари кубсимон ёки тўртбурчаксимон бўлиб, бўйи – 0,38 мм, эни – 0,22 мм, қалинлиги – 0,12 мм ни ташкил этганлигини кўрсатди. Заррачалари бундай шаклли ва ўлчамли бўлган субстанцияларнинг физик кимёвий ва технологик хоссалари ижобий кўрсаткичларни намоён этади ва улардан капсулалар тайёрлаш анча қулай ва самаралидир [50].

Объективларнинг катталаштириш карраси

Окуляр	Объектив	Микроскопнинг катталаштириши	Столга ўрнатиладиган экрандаги кинопроекторнинг катталаштириши (тахминан)
AM25 3X	OM3 3,5X	10,5	20
		17,5	30
		24,5	40
		35	60
	M42 8X	24	40
		40	70
		56	100
		80	140
AM12 5X	OM31 20X	60	100
		100	180
AM7 10X	OM29 40X	140	240
		200	340
		120	200
		200	340
M10 10X	OM15 60X	280	480
		400	680
		180	310
		300	510
		420	720
		600	1030

Фракцион таркиб. Субстанциялар хох кимё-фармацевтик бўлсин, хох ўсимликлардан олинган қуруқ экстракт бўлсин, ҳар хил дисперслик

даражасига эгадир. Уларнинг фракцион таркибини билиш улардан капсула олишнинг мўътадил шарт-шароитларини танлашга ёрдам беради. Курук экстрактнинг фракцион таркиби XI-ДФ си бўйича аниқланади. Курук экстракт фракцияларнинг катта-кичиклигибир хил ёки бир-бирига якин бўлиши керак, шундагина масса идишга бир меъёрга тушади ва капсулалаш ишлари самарали кечади. Агар фракциялар орасидаги фарқ катта бўлса, масса бир текисда тақсимланмайди, натижада курук экстрактлар капсулаларга бир хилда тушмайди [59].

Фракцион таркиб XI ДФ да келтирилган усул бўйича, тешигининг диаметри 1000, 500, 250, 150 ва 125 мкм ли элаклар тўпламида аниқланди. Курук экстрактнинг фракцион таркиби XI ДФ да келтирилган усул бўйича, 100 г массани тешигининг диаметри 1000, 500, 250, 150, 125 мкм бўлган элаклар йиғиндисини энг юқоридагисига солиб, «Эрвека» фирмасининг виброкурулмасида 5 дақиқа эланади, сўнг элаклар очилиб, ҳар бир элакдаги фракция 0,01 г аниқликда тортилади [59].

Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилган бўлиб, ундан кўриниб турибдики, курук экстрактнинг асосий фракциясини (96,42%) 150-80 мкм ли заррачалар ташкил этган ҳолда, 3,58% ни 80 мкм дан кичик бўлган заррачалар ташкил этган. Бундай фракцион таркибни ташкил этган субстанцияларда бошқа технологик кўрсаткичлар ҳам ижобий бўлади ва улардан технологик жараён учун фойдаланилганда қўшимча тарзда майдалаш жараёни талаб этилмайди.

Сочилувчанлик. Модданинг сочилувчанлигига қараб дозанинг аниқлиги, капсулалаш машинанинг ишлаш меъёри ва тайёр маҳсулотнинг сифатини олдиндан белгилаш мумкин.

Сочилувчанлик курук экстракт заррачаларининг шаклига, ўлчамига, сочилувчан зичлигига, қолдиқ намлигига, заррачаларнинг электрланиш хоссасига боғлиқ бўлади. Табиий оғиш бурчаги эса курук экстрактларнинг сочилувчанлик хоссасини ифодалаб, заррачаларнинг ички ишқаланишини

белгилайди. Массанинг табиий оғиш бурчаги қанчалик кичик бўлса, модданинг сочилувчанлиги ҳам яхши бўлади ва аксинча.

Сочилувчанлик Мариуполь технологик ускуналар корхонасида ишлаб чиқарилган ВП 12 А асбобида аниқланилади. Бошланғич курук экстрактсимон материалларнинг сочилувчанлиги аниқлаш учун улардан 100 г тортиб олинади ва тортма конус бурчаги 60^0 , чиқиш тешиги эса воронка конусининг учидан 3 мм масофада тўғри бурчак остида кесилган асбоб воронкасига солинади. Тормани воронкага жойлашдан олдин унинг чиқиш тешиги ёпилиши, у жойлаштирилгач эса воронканинг қопқоғи ёпилиши керак. Сўнгра асбоб электр тармоғига уланади ва 20 сония давомида ушлаб турилади. Бунда вибрация ҳисобига курук экстракт зичланади. Кейин асбоб электр тармоғидан ўчирилмаган ҳолда воронка тешиги очилиб, курук экстрактнинг оқиб тушган вақти ҳисобланади. Курук экстрактларнинг сочилувчанлиги қуйидаги формула орқали ҳисобланади:

$$C = \frac{m}{t - 20} ,$$

бу ерда: C – сочилувчанлик, $\text{кг} \cdot 10^{-3}/\text{с}$;

m – тортма массаси, г;

t – тажриба вақти, с;

20 – курук экстрактларни зичлантириш учун сарфланган вақт, с.

Курук экстрактнинг сочилувчанлигин аниқлаш натижалари 3-жадвалда келтирилган бўлиб, ундан кўриниб турибдики, субстанция $4,20 \text{ кг/с} \cdot 10^{-3}$ ни ташкил этган. Бу кўрсаткич технологик нуқтаи назаридан ижобий кўрсаткич бўлиб, капсулалар ишлаб чиқариш ва уларни қадоқлашда анча қўл келади.

Сочилувчан зичлик. Сочилувчан зичлик курук экстрактлар массасининг эгаллаган ҳажмига нисбати бўлиб, курук экстрактларнинг ҳажмий хоссасини ифодалайди. Сочилувчан зичлик капсула ҳажмини,

капсула таркибидаги массасининг доимийлигини ва ишлатиладиган ёрдамчи моддалар турини олдиндан белгилашга ёрдам беради. Бу катталик капсула ҳажмини ва унинг массасини доимийлигини олдиндан аниқлаш учун хизмат қилади. Сочилувчан зичлиги катта бўлган моддаларнинг сочилувчанлиги яхши бўлади. Сочилувчан зичлиги кичик бўлган моддаларга сочилувчан зичлиги катта бўлган ёрдамчи моддалар қўшилади.

Сочилувчан зичлик эса расмий ҳисобланган 545-АК-3 асбобида ва тешигининг диаметри 25 мм, баландлиги 22,3 мм бўлган қолип ёрдамида аниқланди. Қуруқ экстрактларнинг сочилувчан зичлигини аниқлаш учун юқорида келтирилган қолип қуруқ экстракт билан тўлдирилади. Кейин қолип темир буюм билан аста уриб, зичлантирилади ва қолипнинг устки юзасидан ортиб қолган қуруқ экстракт чизғич ёрдамида олиб ташланади. Сўнгра қолип тешигини ичида қолган қуруқ экстракт олиб, тарозида 0,01 г аниқликда тортилади. Ушбу жараён уч марта қайтарилади. Қуруқ экстрактларнинг сочилувчан зичлиги қуйидаги формула орқали аниқланилади.

$$\rho = \frac{m}{\pi r^2 h} ,$$

бу ерда: ρ – сочилувчан зичлик, кг/м³;

m – тортма массаси, г;

π – 3,14 га тенг бўлган доимий қиймат;

r – қолип тешигининг радиуси, см

h – қолип баландлиги, см;

Қуруқ экстрактнинг сочилувчан зичлигини аниқлаш борасидаги тадқиқот натижалари 3-жадвалда келтирилган бўлиб, унга кўра субстанция 498,22 кг/м³ сочилувчан зичликни намоён этган. Бундай сочилувчан зичликни намоён этган қуруқ экстракт солинадиган капсула ҳажмини белгилаш қулай. Яъни юқори сочилувчан зичликни намоён этган қуруқ экстракт учун ҳажми кичик бўлган капсулалар танлаш мумкин бўлади.

Зичланиш коэффициентини аниқлаш. Қуруқ экстрактларнинг зичланиш қобилятига заррачалар шакли, уларнинг аралашishi таъсир

килади. Зичланиш коэффициенти энг муҳим технологик омил ҳисобланади, хусусан, у қанчалик катта бўлса уларни капсулалашга шунча кўп вақт кетади. Куруқ экстрактларнинг зичланиш коэффициентини аниқлаш учун адабиётларда келтирилган усуллардан фойдаланиб, 0,5 г масса диаметри 11 мм, баландлиги 22,3 мм бўлган қолипда 1200 кг/см² босимда прессланади. Зичланиш кўрсаткич олинган массанинг қолипдаги тахтакачлангунча бўлган баландлиги нисбатига тенг. Зичланиш коэффициенти қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланади:

$$K_{зич} = \frac{h_1}{h_2},$$

бу ерда: $K_{зич}$ — зичланиш коэффициенти;
 h_1 — қолип баландлиги, мм;
 h_2 — прессланган маҳсулот баландлиги, мм.

Олинган натижалар 3 жадвалда келтирилган. Ундан кўриниб турибдики, куруқ экстрактнинг зичланиш кўрсаткичи 2,04 К ни ташкил этган. Зичланиш кўрсаткичи сочилувчан зичликни тўлдирган яъни зичланиш кўрсаткичи сочилувчан зичликни асоси бўлиб, улар доим бир бирин тўлдириб боради.[43]

Қолдиқ намлигини аниқлаш. Куруқ экстрактнинг қолдиқ намлиги капсула ишлаб чиқариш технологиясида катта аҳамиятга эга. Қолдиқ намлик меъёридан кўп бўлса, масса ёпишади, капсула бир текисда тўлмайди. Бу эса капсуланинг сифатига салбий таъсир кўрсатади. Қолдиқ намлиги меъёридан кам бўлса, масса майдаланиб кетади ва чангланади, куруқ экстракт талабга жавоб бермайди. Шунинг учун куруқ экстрактни меъёригача қуриштириш ва мўътадил қолдиқ намликни танлаб олиш керак бўлади. Ҳар хил куруқ экстракт учун қолдиқ намлик ҳар хил кўрсаткичга эга бўлиб, у модданинг табиатига боғлиқ бўлади. Ҳар хил масса учун мўътадил қолдиқ намлик тажриба орқали топилади

Қолдиқ намлик Япониянинг “**Kett**” фирмаси ишлаб чиқарган намлик ўлчагич асбоби ёрдамида аниқланади. Аниқлаш тортманинг тажрибадан

олдинги ва кейинги массалари ўртасидаги фарқ бўйича ҳисоблашга асосланган [55].

3-жадвал

Қурук экстакрактнинг физик кимёвий ва технологик хоссаларини аниқлаш натижалари (n=5)

Т/р	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирликлари	Олинган натижалар
1.	Заррачалар шакли		Хидсиз, оқ ёки бироз сарғимтир, кубсимон ёки тўртбурчак кристалл
2.	Заррачалар ўлчами	Мм	бўйи – 0,38 эни – 0,22 қалинлиги – 0,12
3.	Фракцион таркиби: - 150 + 80 - 80	мкм, %	96,42 3,58
4.	Сочилувчанлик	Кг/с 10 ⁻³	4,20
5.	Сочилувчан зичлик	Кг/м ³	498,22
6.	Зичланиш кўрсаткичи	К	2,04
7.	Қолдиқ намлик	%	0,2

3. Оддий ола ўти қуруқ экстрактини сифатини баҳолаш

Оддий ола ўти қуруқ экстрактини қуйидаги сон кўрсаткичлари бўйича стандартланди: ташқи кўриниши, чинлиги, қуруқ экстракт намлиги , оғир металллар миқдори, микробиологик тозаллиги ва биологик фаол моддаларнинг миқдори аниқланди.

Қуруқ экстрактни стандартлаш ни ДФ ХІ нашрига асосан ва соҳа стандарти ТSt 42-01:2002 “Дори воситаларинг сифат стандартлари ” асосий ҳолатларига таяниб олиб борилди.

Ташқи кўриниши : Сарик ёки оч жигарранг ўзига хос хидли сочилувчан ва гигроскопик қуқун.

Чинлиги: Қуруқ экстрактнинг сифат таркибини биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳи – силимарин бўйича олиб борилди. Таҳлилни II-бобнинг қисмида “Дори воситалари таркибидаги силимариннинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш усуллари ” таърифланганидек олиб борилди. Таҷрибалар уларнинг мавжудлигини тасдиқлади.

Микробиологик тозаллиги. Қуруқ экстракт ДФ ХІ нашри, 193 б. Ва 12. 10. 2005 дан Ўзгариш аэроб бактериялар 10^4 гача, умумий 2.замбуруғлар сонидан $2 \cdot 10^2$ гача *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ва *Staphylococcus aureus*, 1г *Salmonella* да 10 г бўлмаслиги керак

Энтеробактериялар ва грамманфий бактериялар сони 10^2 дан ошмаслиги керак.[46]

4. Оддий ола ўти қурук экстрактидаги силимарин миқдорини спектрофотометрик усулда аниқлаш натижалари

Ҳозирги кунда турли усулларнинг ичида сифат ва миқдорий таҳлилда спектрофотометрик усулдан кенг қўлланилади. Адабий манбаларда, ўсимликдан тайёрланган препаратларда биологик фаол моддаларни аниқлашда бу усулдан кенг қўлланилиши ҳақида етарли маълумотлар мавжуд [42].

Препаратни стандартлашда алоҳида эътибор ундаги таъсир моддаларининг миқдори аниқлашга қаратилади. Оддий ола ўти қурук экстракти субстанцияси “БАЛЗАМ МЧЖ” томонидан олинган бўлиб, таркибида биологик фаол моддалар- силимарин сақлайди ва у асосий таъсир этувчи модда бўлганлиги туфайли уларнинг миқдорини аниқлаш тахлилини спектрофотометрик усулда олиб борилди. Препаратни стандартлашда алоҳида эътибор ундаги таъсир моддаларининг миқдори аниқлашга қаратилди.

Силимарин сақловчи қурук экстрактини миқдорини аниқлашда МХ 42Уз- 5016-2016 усули бўйича “Agilent-8453” русумли спектрофотометрда аниқланди.

Аниқлаш усули. Оддий ола ўти қурук экстрактдан 175 мг аниқ тортма электрон тарозида тортиб олиб, 100 мл ўлчов колбасига солиб устига 60 мл 96% ли этил спирти қўшилди. Секинлик билан кукун эригунча қадар яхшилаб аралаштирилди ва юқоридаги эритувчи билан белгисигача етказилди. Эритма концентрацияси -0,035 мг/мл ни ташкил этди. Тайёрланган стандарт намуна эритмаси ва текширилувчи эритмалар УБ-спектрофотометрда 288 нм тўлқин узунлигида ўлчанди. Тажриба натижалари 4- жадвалда келтирилди.[27]

Стандарт намуна эритмасини тайёрлаш: Силимарин стандарт намунасидан 0,0013 г аниқ торма электрон тарозида тортиб олинди, 25 мл лик ўлчов колбасига солиб устига чизиғига етгунча 96% ли этил спирти

кўшилди, эритма ултратовуш хаммомида аралаштирилди, тайёр бўлган эритмани фильтр қоғоздан ўтказилди ва 1мл олиб 50 мл ўлчов колбасини чизигига 96% ли этил спирти билан тўлдирилди. Хосил бўлган эритмадан 2 мл олиб 25мл лик ўлчов колбаси чизигига тўлдирилади.

Текширилувчи эритма тайёрлаш: Силимарин стандарт намунасида 0,0017 г аник торма электрон тарозида тортиб олинди, 25 мл лик ўлчов колбасига солиб устига чизигига етгунча 96% ли этил спирти кўшилди, эритма ултратовуш хаммомида аралаштирилди, тайёр бўлган эритмани фильтр қоғоздан ўтказилди ва 1мл олиб 50 мл ўлчов колбасини чизигига 96% ли этил спирти билан тўлдирилди. Хосил бўлган эритмадан 2 мл олиб 25мл лик ўлчов колбаси чизигига тўлдирилади.

Тайёрланган стандарт намуна ва текширилувчи эритмалар УБ-спектрофотометрда 288 нм тўлқин узунлигида ўлчанди.

Солиштирма эритма сифатида 96%ли этил спитридан фойдаланилди.

$$X = \frac{D_1 * a_c * 25 * 1 * 50 * 2 * 25 * P}{D_0 * a_1 * 25 * 1 * 50 * 2 * 25}$$

D₁- текширилаётган эритмани нур ютиш кўрсаткичи (РСО Силимарин)

D₀- стандарт эритмани нур ютиш кўрсаткичи

a_c- тахлил учун олинган стандарт эритма (силимарин мг) намуна оғирлиги

a₁-текширилувчи модда оғирлиги (мг)

D₁- текширилаётган эритмани нур ютиш кўрсаткичи (РСО Силимарин)

D₀- стандарт эритмани нур ютиш кўрсаткичи

A+a_c- тахлил учун олинган стандарт эритма (силимарин мг) намуна оғирлиги

Оддий ола ўти қуруқ экстрактивнинг миқдорини аниқлаш натижалари

Олинган тортма (г)	Оптик зичлик	Топилган (г)	Метрологик кўрсаткичлари
0,00170	1,2663	80,98	$X_{cp}=0.001782$
0,00176	1,27	81,31	$S_2=0.0202$
0,00178	1,2658	80,99	$S= 0.1420$
0,00180	1,2666	81,09	$S_x= 0.0635$
0,00187	1,267	80,98	$t(pt)= 2.78$ $\Delta x=0.4047$ $\Delta x_{cp}=0,1815$ $E=0,4868$ $E_{cp}=0,2177$

5. «Оддий ола ўти» қуруқ экстрактивнинг сақланиш шароити яроқлилик муддатини белгилаш

«Яроқлилик муддати» атамаси остида дори воситасининг турғун ҳолати сақланиб турувчи давр тушунилади. Ўз навбатида, бу атама асосида, у ёки бу дори шаклининг сифат, миқдорий тавсифлари ва субстанциянинг терапевтик фаоллиги сақланиб қолиш даври тушунилади. Дори турларини ишлаб чиқишда турғунликни тезлаштирилган тажриба усулидан фойдаланилади [39,63].

Дори шакллари ишлаб чиқиш жараёнининг сўнгги даври, бу – яроқлилик муддатини белгилаш, ФМ ёки ВФМ қўядиган ҳамма талабларга жавоб берувчи давр тушунилади. Турғунлик кўрсаткичи (критерийси) бўлиб дори моддасининг сақлаш жараёнида сифат ўзгариши хизмат қилади. Сифат

кўрсаткичларининг сақланганлиги кўпгина омилларга боғлиқ: ёрдамчи моддалар, технологик жараёнлар, сақланиш шароити, қадок ва жихозлар ва х.о. ларга боғлиқ [39,63].

Бундан ташқари лабораторияда табиий сақланиш шароитида хона хароратида шкаф жавонларида ўрганилди. 2 йил мобайнида, ҳар 6 ойда сифат ва миқдорий кўрсаткичлар текшириб турилди [39,63]. Тажриба бошлангунча ва бошланганидан кейин куруқ экстрактда қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: ташқи кўриниши, чинлиги, намлиги, оғир металллар ва таъсир моддалар миқдори текширилди. Тажрибага тайёрланиш жараёнида куруқ экстракт турли қадок материалларига жойланди, жумладан:

1. Бураладиган пластмасс қопқоқ ва тиқинли (ТУ-64-2-250-75), рангсиз шиша банка (ТУ-64-228-84);
2. Бураладиган қопқоқ ва тиқинли (ТУ-64-2-250-75), жигарранг шишали банка (ОСТ-64-2-71-80);
3. Пластмасс қопқоқ тиқиб қўйилган, қўнғир шишали банка (ТУ-64-2-239-79).

«Оддий ола ўти» куруқ экстрактининг яроқлилик муддатини табиий сақланиш шароитларидаги ўрганиш натижалари жадвалларда келтирилган. Олинган хулосалардан келиб чиқиб: «Оддий ола ўти куруқ экстрактига яроқлилик муддати белгиланди, ҳамда ишлаб чиқилган дори шаклида қадок кўриниши, унинг турғунлигини таъминлайди ва сақланиш муддати 1 йил 6 ой деб белгиланди.

Оддий ола ўти қуруқ экстрактининг сақланиш шароити ва яроқлилиқ муддатини белгилаш натижалари

№	Қадоқ кўриниши	ДФ ХІ бўйича қуруқ экстрактнинг сифат кўрсаткичлари	Бошланғич кўрсаткичлар	6ой	12ой	18ой
1	Бураладиган пластмасс қопқоқ ва тиқинли (ТУ-64-2-250-75), рангсиз шишали банка (ТУ-64-228-84)	Ташқи кўриниши	Оддий ола ўти қуруқ экстракти сариқ ёки оч жигарранг ўзига хос хидли сочилувчан ва гигроскопик қуқун	мос келади	мос келади	мос келади
		Чинлиги	мусбат	Мусбат	мусбат	Мусбат
		Намлиги, %	3,6	мос келади	мос келади	мос келади
		Оғир мет. миқдори %	0,01	мос келади	мос келади	мос келади
		Силимарин миқдори %	80,2	80,3	81,0	80,5
2	Бураладиган пластмасс қопқоқ ва тиқинли (ТУ-64-2-250-75), жигарранг шишали банка (ОСТ-64- 2-71-80)	Ташқи кўриниши	мос келади	мос келади	мос келади	мос келади
		Чинлиги	мусбат	Мусбат	мусбат	мусбат
		Намлиги, %	3,6	мос келади	мос келади	мос келади
		Оғир мет. миқдори %	0,01	мос келади	мос келади	мос келади
		Силимарин миқдори %	80,2	80,1	80	79,8
3	Жигарранг пластмасс қопқоқ тиқиб қўйилган жигарранг шишали банка (ТУ-64-2-239-79)	Ташқи кўриниши	мос келади	мос келади	мос келади	мос келади
		Чинлиги	мусбат	Мусбат	мусбат	мусбат
		Намлиги, %	3,6	мос келади	мос келади	мос келади
		Оғир мет. миқдори %	0,01	мос келади	мос келади	мос келади
		Силимарин миқдори %	80,2	80	80	79,9

III боб бўйича хулосалар

Учинчи бобда “БАЛЗАМ МЧЖ” томонидан олинган қуруқ экстрактни стандартлаш бўйича изланишлар олиб борилди. Олинган қуруқ экстрактни сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича қиёсий ўрганилди. Қуруқ экстрактнинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилди. Қуруқ экстрактда биологик фаол моддаларнинг миқдори силимарин бўйича спектрофотометрик усулда аниқланди. Оддий ола ўти қуруқ экстракти ДФ XI бўйича “Экстрактлар” мақоласида келтирилган барча талаблар бўйича стандартланди. Оддий ола ўти қуруқ экстрактининг сақланиш муддати табиий шароитда ўрганилди ва яроқлилиқ муддати 1 йил 6 ой деб белгиланди [30].

IV- БОБ.ОДДИЙ ОЛА ЎТИ КАПСУЛАЛАРИНИ ТАРКИБИ, ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА СТАНДАРТЛАШ

1. Оддий ола ўти субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш

Капсула дори турининг айниқса қаттиқ желатин капсулаларининг таркиби ва технологиясини танлашда, капсула ичига солинадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш катта амалий аҳамиятга эга. Массанинг технологик хоссаларидан фракцион таркиб, сочилувчанлик, сочилувчан зичлик ва қолдиқ намлик меъёрида бўлса, капсула масса билан бир меъёردа тўлади, капсуланинг ўртача оғирлиги ва ундан фарқи, қолаверса миқдорий таҳлили талаб даражасида бўлиб, капсуланинг турғунлиги таъминланади.

Оддий ола ўти капсулаларининг оптимал таркибини танлаш учун 1:1 нисбатдаги турли ёрдамчи моддалар ишлатиб 6 хил таркиблар тайёрланди. Тайёрланган таркибларнинг технологик хоссалари юқорида келтирилган усуллар бўйича аниқланди.

6-жадвал

Оддий ола ўти капсулалари учун оптимал таркиб танлаш натижалари

т/р	Таркиб учун ўрганилган ингредиентлар, мг	Таркиблар, мг					
		1	2	3	4	5	6
Асосий фармацевтик ингредиент							
1.	Оддий ола ўти курук экстракти	+	+	+	+	+	+
Ёрдамчи моддалар							
1.	Микрористаллик целлюлоза (Авицель)	+					
2.	Поливинилпирролидон		+				
3.	Кальций карбонат			+			
4.	Сут қанди				+		
5.	Аэросил					+	
6.	Тальк						+

7.	Крахмал	+	+	+	+	+	+
8.	Кальций стеарат	+	+	+	+	+	+

7-жадвал

Танланган таркибларни технологик хоссаларини аниқлаш натижалари

Т/р	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирликлари	Олинган натижалар					
			1	2	3	4	5	6
1.	Фракцион таркиби: +315 - 200 +200 - 150 +150 - 80 + 80	мкм, %	58,5 29,6 10,4 2,5	54,2 18,1 14,3 12,4	66,5 11,1 16,5 5,9	64,2 9,1 14,1 11,6	84,5 9,6 4,4 1,5	73,3 8,5 8,4 9,8
2.	Сочилувчанлик	кг/с 10 ⁻³	2,1	2,2	2,4	2,3	3,4	1,7
3.	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	556,0	581,0	576,0	560,0	601,0	545,0
4.	Зичланиш кўрсаткичи	К	2,0	2,3	2,5	2,5	2,6	2,8
5.	Қолдиқ намлик	%	3	3	6	4	5	4

Ўрганилган таркибларнинг технологик хоссаларини аниқлаш натижалари 5 таркиб бўйича яъни Оддий ола ўти, аэросил, крахмал ва кальций стеаратаи асосида 1:1 нисбатда олинган таркибни технологик хоссалари юқори натижаларни намоён қилганлигини кўрсатди.

Ушбу ёрдамчи моддаларнинг битта капсула таркибига қўшилиши лозим бўлган миқдорини аниқлаш учун 8-жадвал асосидаги таркибларнинг ҳам технологик хоссалари ўрганилди .

**Битта капсула таркибига қўшилиши лозим бўлган ёрдамчи
моддалар тури ва миқдорини танлаш натижалари**

т/р	Таркиб учун ўрганилган ингредиентлар, мг	Таркиблар, мг					
		1	2	3	4	5	6
Асосий фармацевтик ингредиент							
1.	Оддий ола ўти	100	100	100	100	100	100
Ёрдамчи моддалар							
1.	Аэросил	5	10	15	20	25	30
2.	Крахмал	24,5	29,0	33,5	38,0	42,5	47,0
3.	Кальций стерат	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
	Битта капсула учун масса миқдори	130	140	150	160	170	180

Тажриба натижалари бўйича 3-таркиб бўйича танланган ёрдамчи моддалар миқдори энг юқори кўрсаткичларни намоён қилди[32].

Шундай қилиб, Оддий ола ўти капсулаларининг таркиби танлаб олинди: Оддий ола ўти 100 мг, аэросил 15 мг, крахмал 33,5 мг, кальций стеарат 1,5 мг. Битта капсула ичидаги масса 150 мг қилиб белгиланди.

Оддий ола ўти капсула массасини қаттиқ желатин капсулаларига солиш анъанавий усул бўйича амалга оширилди[26,28,29].

2. Оддий ола ўти капсулаларининг сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш.

Тайёр капсулаларнинг сифат кўрсаткичлари тегишли меъёрий ҳужжатлар бўйича баҳоланди ва стандартланди.

Тасвирланиши. Қаттиқ №2 рақамли желатин капсулалар, зарғалдоқ рангли, сариқ-яшилдан оч сариқ рангли, ўзига хос кучли ҳидга ва мазага эга бўлган кукун билан тўлдирилган. Ташқи кўриниши бўйича ДФ XI (2 том, 143 бет) талабларига жавоб бериши керак.

Капсулаларнинг ўртача оғирлиги ва ўртача оғирликдан четланиш. Капсулаларнинг ўртача оғирлиги 150 мг бўлиши керак. Ўртача оғирликдан четланиш ДФ XI (2 том, 144 бет) талабига мувофиқ $\pm 10\%$ дан ошмаслиги керак.

Намлиги. 5,0 г кукун $100\pm 5^{\circ}\text{C}$ ҳароратда доимий оғирликкача қуритилди.

Қуритилганда йўқотиладиган оғирлик 15%. дан ошмаслиги керак (ДФ XI,1 том, 285 бет).

Эрувчанлиги. 20 дақиқадан ортмаслиги керак (ДФ XI, 2 том, 144 бет).

Оғир металллар. 1,0 г атрофида (аниқ тортим) ги капсула таркиби оғир металлларга текширилади. Эталон сифатида кўрғошин эталон эритмасидан фойдаланилди. 0,01 % дан ошмаслиги керак (ДФ XI, 1 том, 165 бет; 2 том, 160 бет).

9-жадвал

Оддий ола ўти - капсулаларининг сифатини назорат қилиш натижалари

Кўрсаткичлар	Меъёрий ҳужжат (КФМ) бўйича талаб	Аниқланди
Тасвирланиши	Қаттиқ №2 рақамли желатин капсулалар, зарғалдоқ рангли, сариқ-яшилдан оч сариқ рангли, ўзига хос кучли ҳидга ва мазага эга бўлган кукун билан тўлдирилган. Ташқи кўриниши бўйича ДФ XI (2 том, 143 бет) талабларига жавоб бериши керак.	Мос келади
Капсулаларнинг ўртача оғирлиги ва ўртача оғирликдан четланиш	Капсулаларнинг ўртача оғирлиги 150 мг бўлиши керак. Ўртача оғирликдан четланиш ДФ XI (2 том, 144 бет) талабига мувофиқ $\pm 10\%$ дан ошмаслиги керак.	± 6
Намлиги	5,0 г кукун $100\pm 5^{\circ}\text{C}$ ҳароратда доимий оғирликкача қуритилди. Қуритилганда йўқотиладиган оғирлик 15%. дан ошмаслиги керак (ДФ XI,1 том, 285 бет).	3,83
Парчаланиши	ДФ XI нашр 2 том, 144 бетида келтирилган усул бўйича амалга оширилади. Капсула қобиғининг парчаланиши 20 дақиқадан ортмаслиги керак.	Мос келади
Оғир металллар	1,0 г атрофида (аниқ тортим) ги капсула таркиби оғир металлларга текширилади. Эталон сифатида кўрғошин эталон эритмасидан фойдаланилди. 0,01 % дан ошмаслиги керак(ДФ XI, 1 том, 165 бет; 2 том, 160 бет).	Мос келади

9-жадвалдан кўриниб турибдики, Оддий ола ўти капсулалари МТХ талабларига тўла жавоб беради.

3. «Оддий ола ўти» капсуласини миқдорини спектрофотометрик усулда аниқлаш.

Стандарт намуна эритмасини тайёрлаш: Силимарин стандарт намунасидан 0,0613г аниқ торта электрон тарозида тортиб олинди, 25 мл лик ўлчов колбасига солиб устига чизиғига етгунча 96% ли этил спирти қўшилди, эритма ультратовуш хаммомида аралаштирилди, тайёр бўлган эритмани фильтр қоғоздан ўтказилди ва 1мл олиб 50 мл ўлчов колбасини чизиғигача 96% ли этил спирти билан тўлдирилди..Эритма концентрацияси 0.0613мг/мл[45].

Текширилувчи эритма тайёрлаш. Оддий ола ўти қуруқ экстрактидан 0.0516г аниқ торта электрон тарозида тортиб олинди, 25 мл лик ўлчов колбасига солиб устига чизиғига етгунча 96% ли этил спирти қўшилди, эритма ультратовуш хаммомида аралаштирилди, тайёр бўлган эритмани фильтр қоғоздан ўтказилди ва 1мл олиб 50 мл ўлчов колбасини чизиғигача 96% ли этил спирти билан тўлдирилди. Эритма концентрацияси 0,0516 мг/мл Тайёрланган стандарт намуна ва текширилувчи эритмалар УБ-Спектрофотометрда 288 нм тўлқин узунлигида ўлчанди Солиштира эритма сифатида 96%ли этил спитридан фойдаланилди.

$$X = \frac{(D_1 - D_2) \cdot a_{ст} \cdot 25 \cdot 1 \cdot 50 \cdot P}{D_0 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 50 \cdot a}$$

D_0 -PCO силимарин нур ютиш кўрсаткичи

D_1 - текширилувчи эритма нур ютиш кўрстакичи

D_2 - тахлил учун олинган намуна уртача нур ютиш кўрстакичи

$a_{ст}$ – PCO силимарин торта оғирлиги (мг)

a – силимариннинг кўрсатилган таркиби (бир дона капсула таркиби)

P - стандарт эритма ((PCO Силимарин) миқдори %)

Оддий ола ўти капсуласини миқдорини аниқлаш натижалари

Оддий ола ўти капсулаларининг миқдорини Уб-Спектрофотометрик усулда

Олинган тортма (г)	Оптик зичлик	Топилган (г)	Метрологик кўрсаткичлари
0,00403	0,60710	79,4	$X_{cp}=0,00453$
0,00427	0,6270	80,2	$S_2 = 0,1475$
0,0048	0,7001	80,9	$S = 0.3841$
			$S_x=0.1718$
0,00512	0,8100	81,1	$t(pt) = 2.78$
			$\Delta x=0.7787*10^{-3}$
0,00535	0,8600	81,22	$\nabla x_{cp}=0,34906*10^{-3}$
			$E= 1.2728$
			$E_{cp}=0,5692$

аниқланганда капсулаларда силимарин миқдори 80,4-81 % ни ташкил этди.

4.«Оддий ола ўти» капсуласининг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш

Ташқи муҳит омиллари тайёрланган дори шакли капсула турғунлигига сезиларли таъсир ўтказди. Асосийларидан бири, капсуланинг яроқлилигини таъминлаб беришда, қадоқ-жихоз материалларини тўғри танлашдир.

Текширувни табиий шароитда сақлаш билан олиб борилди. Ҳар 6 ойда 2 йил мобайнида сифат ва миқдорий кўрсаткичлар ўрганиб борилди [63].

2 хил қадоқ тури ўрганилди:

- ОСТ-64-2-87-81 тип қоқоқли, стекломасса флаконлар;
- ТSt 64-0516 543-03:2003 бўйича озик полимер материалидан пластмасс идишлар;

Яроқлилик муддатини аниқлаш бўйича текшириш натижалари - жадвалларда келтирилган [63].

Юқорида санаб ўтилган кўрсаткичлар ҳар 46 суткада (оддий сақлаш шароитида 6 ойга тўғри келади) ҳамда оддий сақлаш шароитида 2 йил мобайнида ўрганилди. Таҳлил натижалари ва -жадвалларда келтирилган. Жадваллардан кўриниб турибдики, «Оддий ола ўти» капсуласининг ҳамма

экспериментал сериялари меъёрий ҳужжатлар талабларига тўлиқ жавоб берди. Бунда, ўрганилаётган капсула табиий сақлаш шароитида сақланганда, унинг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари турғунлиги –1 йил 6 ой деб белгиланди. Бундан ташқари таъкидлаш жоизки, қадоқ – жихоз кўриниш капсуланинг сақланишига ҳеч қандай таъсир кўрсатмайди.

11- жадвал

Оддий ола ўти капсуласининг сақланиш шароитини ва яроқлилик муддатини белгилаш

№	Қадоқ кўриниши	Текширилган кўрсаткичлари	Дастлабки намуна	6 ой	12 ой	18 ой
1	Бураладиган пластмасс қопқоқ ва тиқинли (ОСТ-64-2-87-81)	Ташқи кўриниши	Қаттиқ №2 рақамли желатин капсулалар, зарғалдоқ рангли, сариқ-яшилдан оч сариқ рангли, ўзига хос кучли ҳидга ва мазага эга	мос келади	мос келади	мос келади
		Чинлиги	ижобий	ижобий	ижобий	ижобий
		Парчаланиши, дақ	20 дақиқадан кам	4,8	4,8	5,2
		Ўртача оғирлик ва ундан четланиш %	±10	мос келади	мос келади	мос келади
		Силимарин миқдори %	82,4-83,4	82,4	81,3	79,3
2	Бураладиган пластмасс қопқоқ ва TSt 64-0516 543-0 бўйича озиқ полимер материалидан пластмасс идишлар; 3:2003 тиқинли)	Ташқи кўриниши		мос келади	мос келади	мос келади
		Чинлиги	мусбат	мусбат	мусбат	Мусбат
		Парчаланиши ,дақ	20 дақиқадан кам эмас	5,0	5,1	5,0
		Ўртача оғирлик ва ундан четланиш %	±10	мос келади	мос келади	мос келади
		Силимарин миқдори %	82,4-83,4	81,0	79,6	79

IV БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСА

Бу бобда тайёрланган «Оддий ола ўти» капсуласи ДФ XI нинг «Таблеткалар» мақоласига биноан сифати қуйидаги кўрсаткичларга асосан олиб борилди: ташқи кўриниши, чинлиги, парчаланиши, ўртача оғирлиги, эриши, микробиологик тозаллиги ва биологик фаол моддалар миқдори ўрганилди. Яроқлилиқ муддатини белгилашда табиий шароитда олиб борилди. Жадваллардаги натижалардан кўриниб турибдики, «Оддий ола ўти» капсуласи ҳамма тажриба сериялари меъёрий хужжатлар талабига тўлиқ жавоб берди. Бунда, ўрганилаётган капсула табиий сақлаш шароитида сақланганда, унинг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари турғунлиги – 1 йил 6 ой деб белгиланди. Бундан ташқари таъкидлаш жоизки, қадок – жихоз кўриниш капсуланинг сақланишига ҳеч қандай таъсир ўтказмади.

Бундан ташқари, «Оддий ола ўти» капсуласи учун таркиб танланди ва технологияси ишлаб чиқилди. Ҳамда капсуланинг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари ўрганилди. Капсула ДФ XI «Таблеткалар» мақоласи, ва Tst 42-01-2002 тармоқ стандарти талаблари бўйича стандартланди. Олинган натижалар ДФ XI ва Tst 42-01-2002 тармоқ стандарт талабларига тўлиқ жавоб берди.

ХУЛОСАЛАР

1. Гепатопротектор таъсирга эга бўлган Оддий ола ўти қуруқ экстрактни сифат ва сон кўрсаткичлари аниқланди: ташқи кўриниши, сочилувчанлиги, сочилувчан зичлиги, намлиги, оғир металллар миқдори бўйича аниқланди. Қуруқ экстрактдаги моддалар миқдори спектрофотометрик усулда аниқланди. Қуруқ экстрактдаги силимарин миқдори 80% ни ташкил этди.
2. Илк маротаба гепатопротектор таъсирга эга оддий ола ўти қуруқ экстракти асосида капсула таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди. Олинган капсулаларни технологик хоссалари ўрганилди ва капсулаларининг оптимал таркиби танлаб олинди: оддий ола ўти 100 мг, аэросил 15 мг, крахмал 33,5 мг, кальций стеарат 1,5 мг. Битта капсула ичидаги масса 150 мг қилиб белгиланди.
3. Оддий ола ўти капсуласидаги биологик фаол моддалар миқдорини силимарин бўйича спектрофотометрик усулда аниқланди. Олинган натижалар бўйича силимарин миқдори миқдори 80,4- 81% ни ташкил этди.
4. Оддий ола ўти қуруқ экстракти ва капсуласини сақланиш шароити ва яроқлилиқ муддатини табиий шароитда ўрганилди ва сақланиш муддати 1 йил 6 ой деб белгиланди. Олинган натижалар қуруқ экстрактни стандартлаш ни ДФ ХІ нашрига асосан ва соха стандарти ТSt 42-01:2002 “Дори воситаларинг сифат стандартлари ” талабларига тўлиқ жавоб берганлиги тасдиқланди.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

I. Ўзбекистон Республикаси қонунлари

1. Закон Республики Узбекистан ст.20 «О государственном санитарном надзоре» от 03.07.1992 г.
2. Закон Республики Узбекистан ст.6 «О качестве и безопасности пищевой продукции» от 30.08.1997 г.
3. Закон Республики Узбекистан ст. 2. «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» от 25.04. 1997 г.
4. Закон Республики Узбекистан «О профилактике микронутриентной недостаточности среди населения» от 07.06.2010 г.
5. Ўзбекистон Республикасининг Қонуни «Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида»ги Ўзбекистон Республикаси Қонунига ўзгартиш ва қўшимчалар киритиш ҳақида. Қонунчилик палатаси томонидан 2015 йил 2 октябрда қабул қилинган.- «Халқ сўзи» газетаси.- 2016 йил 5 январдаги 2 (6437)-сони.
6. Ўзбекистон Республикасининг Қонуни «Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида (янги таҳрири)».- ЎРҚ-399-сон.- «Халқ сўзи» газетаси.- 2016 йил 5 январдаги 2 (6437)-сони.- LexUZ шарҳи.

II. Ўзбекистон Республикаси Президент фармонлари ва қарорлари, Вазирлар Маҳкамасининг қарорлари

7. Положение «О порядке проведения сертификации продукции», утверждённая Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан от 06.7.2004 г. №318 «О дополнительных мерах по упрощению процедуры сертификации продукции и для упорядочения государственной регистрации биологически активных добавок к пище».
8. Ўзбекистон Республикаси Президентининг Қарори “Дори воситалар ва тиббий ашёларни ишлаб чиқувчи маҳаллий ишлаб чиқарувчиларни қўллаб қуватлаш чора тадбирлари” ҳақида ПҚ. 416 // Фармацевтик журнал. – Тошкент, 2006. –№3.Б 3-4
9. Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года». Сборник законов Республики Узбекистан, статья 465, 2007 г., №46-47.
10. Постановление президента Республики Узбекистан «О мерах по

поддержке отечественных производителей лекарственных средств и изделий медицинского назначения» (Собрание законодательства Республики Узбекистан, 2006 г., № 28-29, ст. 267).

11. ЎРҚ-399-сон “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида”ги Ўзбекистон Республикаси Қонунига ўзгартириш ва қўшимчалар киритиш ҳақида” 2016 йил 4 январдаги Ўзбекистон Республикаси Қонунини амалга ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” Ўзбекистон Республикаси Вазрлар Маҳкамасининг Қарори.(Ўзбекистон Республикаси қонун ҳужжатлари тўплами, 2017 й., 14 (774)-сон, 228-модда).

III. Ўзбекистон Республикаси Президенти асарлари

12. Каримов И.А. Ўзбекистон ХХИ аср бўсағасида. Хавфсизликка таҳдид, барқарорлик шартлари ва тараққиёт кафолатлари.- Тошкент: Ўзбекистон, 1997.- 264 б.

13. Мирзиёев Ш.М. Эркин ва фаровон демократик О’збекистон давлатини биргаликда барпо этамиз. Тошкент, “О’збекистон” НМИУ, 2017. – 29 б.

14. Мирзиёев Ш.М. Қонун устуворлиги ва инсон манфаатларини таъминлаш юрт тараққиёти ва халқ фаровонлигининг гарови. “О’збекистон” Н МИУ, 2017. – 47 б.

15. Мирзиёев Ш.М. Буюк келажагимизни мард ва олижаноб халқимиз билан бирга қўрамиз.“Ўзбекистон” НМИУ, 2017. – 485 б.

IV. Асосий адабиётлар

16. Болезни печени и желчевыводящих путей, под ред. В. Т. Ивашкина, Москва, ООО «Издательский дом «М-Вести», 2002.

17. В.Т., Лапина Т.Л. (ред.) Гастроэнтерология. Национальное руководство. – 2008. М., ГЭОТАР-Медиа. 754 с.

18. Саблин О.А., Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Ратников В.А. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии. Учебно-методическое пособие. – СПб. – 2002. – 88 с.

19. Баярмаа Н., Охлобыстин А.В. Применение пищеварительных ферментов в гастроэнтерологической практике // РМЖ. – 2001. – том 9. – № 13–14. – с. 598–601.

20. Калинин А.В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – №3. – с. 21–25.

21. Атлас клинической гастроэнтерологии. Форбс А., Мисиевич Дж.Дж., Комптон К.К., и др. Перевод с англ. / Под ред. В.А. Исакова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010, 382 стр.

22. Внутренние болезни по Тинсли Р.Харрисону. Книга 1 Введение в клиническую медицину. М., Практика, 2005, 446 стр.
- Внутренние болезни по Дэвидсону. Гастроэнтерология. Гепатология. Под ред. Ивашкина В.Т. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009, 192 стр.
23. Внутренние болезни. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Овчаренко С.И. и др. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011, 304 стр.
24. Внутренние болезни: лабораторная и инструментальная диагностика. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. М., МЕДпресс-информ, 2013, 800 стр.
25. Внутренние болезни. Клинические разборы. Том 1. Фомин В.В., Бурневич Э.З. / Под ред. Н.А. Мухина. М., Литтерра, 2010, 576 стр.
26. Gelatin Capsules. Capsule Technology International Ltd. – Canada, Montreal, 1992, 17 p.
27. Технология лекарств промышленного производства / Чуешов В.И., Е.В.Гладух, И.В.Сайко и др.–Винница. Нова книга, 2014.–659 с.
28. Караева Н.Ю., Мухамедов Ш.Р., Рахимова О.Р. Разработка состава и технологии капсул «Коаск-30» Материалы конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад.С.Ю.Юнусов.- Ташкент,- 2015.-С.167.
29. Караева Н.Ю., Б. Мухамедова, О.Р.Рахимова Контроль качества “Коаск-30” в капсулах “Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” мавзуси. илмий амалий анжуман материал.-Т.-2015.-Б.146 -147.
30. Karaeva N.Yu., Tadjieva A.D., Muhamedova B.I.,Raximova O.R. / Stude of the stability and storage conditions capsules “Coask 30” // Topical issues of new drugs development Vol 1, April 21.2016 . Kharkiv. P.265.
31. Караева Н.Ю., Мухамедова Б.И., Рахимова О.Р. / Разработка теста растворения капсул коаск -30 по аскорбиновой кислоте //“Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокда) материал., Тошкент – 2016, Б.239.
32. Karaeva N.Yu.,Bakhriddinova M.M, Rakhimova O.R. Development of the “dissolution” test of capsules “Coask-30” for cobalt-30/”Халқ билан мулоқот ва инсон маънфатлари йили” га бағишланган талабалар илмий жамият. анъанавий 74-илмий анжуман. Тошкент. 2017. 107 б.
33. Юнусходжаев А.Н. Координационные соединения биометаллов с N-, O- и S- содержащими лекарственными веществами: Дис....д-ра хим. наук. – Москва: Рос. мед. академия. 1991. – 359 с.
34. Марахова А.И., Федоровский Н.А., Сорокина А.А. – Определение флавоноидов травы мелиссы лекарственной. – Фармация, 2010, № 3 с. 10-11.

35. Abdullayev N.H., Karimov H.Ya., Irisqulov B.O'., Mirtursunova S.Z.; Patologik fiziologiya asoslari. –T.: Fan, 2007. –320 b.
36. Luwa: “Fully Integrated Cleanroom Systems for the Pharmoceutical Industry”, LUWA A.G. Zurich.
37. Вещество входило в список пищевых добавок, допустимых к применению в пищевой промышленности Российской Федерации в период с 2003 года по 1 августа 2008 года; СанПиН 2.3.2.2364-08.
38. Вещество не входит в список пищевых добавок, разрешенных к применению в пищевой промышленности в Российской Федерации; СанПиН 2.3.2.1293-03.
39. Мешковский А.П. – Испытание стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов// Фарматека. – Москва. 2002 № 2, .25
Мавлянов С.М., Исламбеков Ш.Ю., Исмаилов А.И. и др. – Растительные дубильные вещества// Химия природных соединений. – Ташкент, 2001. 3 1. с. 3-17.
40. Мазнев Н. И. Золотая книга лекарственных растений / Н. И. Мазнев. — 15-е изд., доп. — М.: ООО «ИД РИПОЛ Классик», ООО Издательство «ДОМ. XXI век», 2008. — 621 с.
41. Мазнев Н. И. Травник / Н. И. Мазнев. — М.: ООО «Гамма Пресс 2000», 2001. — 512 с. с илл.
42. Товстуха Є. С. Фітотерапія / Є. С. Товстуха. — К.: Здоров'я, 1990. — 304 с.
43. All about hard gelatin capsules. Firm “Capsugel“, Basel, Switzerland, 1994, 47p
44. Manufacturing of Gelatine Capsules. Capsule Technology International Ltd.-Canada, Montreal, 1992, 17p
45. Государственная Фармакопея XI. Вып 2. –М.: Медицина, 1990. –440 с.
46. Государственная фармакопея российской федерации XII: «Издательство»; «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», –М.: 2008. –704 с.
47. Ииновационные технологии и оборудование фармацевтического производства /под ред. проф. Н. В. Меньшутина. Издательство БИНОМ, Москва. -2012. -Т.1-2.
48. Правила надлежащей производственной практики (GMP); TSt 19-01:2013.
49. Технология лекарств промышленного производства / Чуешов В.И., Е.В.Гладух, И.В.Сайко и др.–Винница. Нова книга, 2014.–659 с.
50. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация. Под ред. проф. В.Л.Багировой., В.А. Северцева // Санкт – Петербург- Спецлит. 2001.- 223-с.

51. Бурбелло А.Т. Шабров А.В.-Современные лекарственные средства // Москва, 2007, с. - 239.
52. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н., Виноградова В.М. и др. – «Практическая фитотерапия» // М. Санкт – Петербург. 2001 – 638 – с.
53. Гуськова Т.А. – Токсикология лекарственных средств // Москва, 2008.с. 27-30.
54. Губин М.М. – Основные проблемы разработки и изготовления элементов упаковки, связанные с использованием их в автоматических упаковочных машинах // Школа фармупаковки - 2005. Тез.докл.- С-Пб., 2005. – с. 13.
55. Губин М.М. – Упаковка лекарственных препаратов: требования и конструктивные особенности // Фармация. Москва. 2009. № 1. – с. 28 -32.
56. Diagne C.A., Colombo R., Lancas F.M., and Yariwake J.H. CZE/PAD and HPLC- UV/ PAD Profile of flavonoids from Maytenus aquifolium and Maytenus Illicifolia espinheira santa Leaves Extracts // Chromatography Research international. 2012. – 155.- с.
57. Жалилов Х.К., Пулатова Т.П. - Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья // Фармацевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2002, № 1 с. 40 -42.
58. Зенкевич И.Г., Пименов А.И., Макаров В.Г. и др. – Количественное определение содержания флавоноидов в комплексных жидких спиртосодержащих препаратах // Материалы VII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство», - М .- 2000 – с.610.
59. Зияев Ш.З., Юнусова Х.М., Комилов Х.М., Зуфарова З.Х. – Подбор оптимальных технологий и методов получения сухого экстракта на основе сбора «Трибулелпил» - Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент. 2012, № 1. с. 26-28.
60. Икрамова Х.Х., Икрамов Ш.М.,Таджиева А.Д. – Ферофит грануласи технологияси – “Фармацияда таълим фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий амалий анжуман материаллари. Тошкент. 2011. б.152 -153.
61. Кадирова С.Р. – К механизму гастродуоденальных побочных эффектов селективных и неселективных ингибиторов изоформ циклооксигеназы //Автореферат.дисс. канд. мед. наук, Ташк. 2004. – 28 - с.
62. Калинина С.А., Молохова Е.Ч., Патриченко В.М. – Разработка технологии сухого экстракта травы коровяка черного //Фармация, 2012,
63. Мирзакосимов Ж.Д., Юнусова Х.М., Комилов Х.М., Зуфарова З.Х. – Изучение условий хранения и сроков годности сухого экстракта «Филлипил» - Мат. науч. – практич. конф. «Интеграция» образования, науки и производства в фармации. Ташкент, 2011, с. 161-164.

ИЛОВАЛАР