

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSC.27.06.2017. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ХУДОЙБЕРДИЕВ ОЛЛОҚУЛ ИСАҚОВИЧ**

**МАҲАЛЛИЙ ДОРИВОР ЎСИМЛИК ХОМАШЁСИ АСОСИДА  
ДИУРЕТИК «ЭКУСТИМ» ДОРИ ВОСИТАСИНИ ОЛИШ  
ТЕХНОЛОГИЯСИ**

**15.00.01 - дори технологияси**

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

**Тошкент - 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

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

**Худойбердиев Оллокул Исакович**

Маҳаллий доривор ўсимлик хомашёси асосида диуретик «Экустим»

дори воситасини олиш технологияси ..... 3

**Худойбердиев Оллокул Исакович**

Технология получения диуретического лекарственного средства «Экустим»

на основе местного растительного сырья ..... 21

**Khudayberdiev Olloqul Isakovich**

Technology of obtaining diuretic drugs «Ekustim» on the based

of local plant raw material..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

Last of published works ..... 42

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSC.27.06.2017. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ХУДОЙБЕРДИЕВ ОЛЛОҚУЛ ИСАҚОВИЧ**

**МАҲАЛЛИЙ ДОРИВОР ЎСИМЛИК ХОМАШЁСИ АСОСИДА  
ДИУРЕТИК «ЭКУСТИМ» ДОРИ ВОСИТАСИНИ ОЛИШ  
ТЕХНОЛОГИЯСИ**

**15.00.01 - дори технологияси**

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

**Тошкент – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2018.1.PhD/Far31 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Азизов Умархон Мухтарович</b> кимё фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Юнусова Холида Маннановна</b> фармацевтика фанлари доктори, профессор <b>Халилов Равшан Муратджанович</b> техника фанлари доктори, катта илмий ходим
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>«Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК</b>

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc. 27.06.2017 Far. 32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_» «\_\_\_\_\_» соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-ўй. Тел.:(+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz).)

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

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.

(2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**И.И. Алимджанов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**Ё.С.Кариева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби, ф.ф.д., профессор

**Ф.Ф.Урманова**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳонда диуретик дори воситалар асосан юрак-қон томир патологияларида қўлланилади. Бугун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотини таъкидлаши бўйича катта ёшдаги (60-65 ёш) дунё аҳолисининг 50-65% да артериал гипертония кузатилади. Бугунги кунда диуретик воситалар асосан синтетик йўл билан олинади ва улар бир қатор ножўя таъсирларга эга. Шунинг учун маҳаллий доривор ўсимликлардан диуретик таъсирга эга препаратларни ишлаб чиқиш ниҳоятда муҳим аҳамият касб этади.

Бугунги кунда жаҳон миқёсида организмда суяқлик йиғилиб қолиши билан кечадиган касалликларни сифатли даволаш учун юқори самарадорликка эга бўлган диуретик дори воситалар технологиясини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, доривор ўсимлик хомашёларидан фойдаланган ҳолда комплекс таркибли экстрактларни олиш; биологик фаол моддаларнинг тўлиқ ажралиб чиқишига таъсир кўрсатувчи омилларни аниқлаш; ушбу экстрактлар асосида самарали, қўллаш учун қулай дори турларини яратишни тақазо этмоқда.

Бугунги кунда республикамызда кенг қўламда амалга оширилаётган чора-тадбирлар натижасида фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳолини самарали, хавфсиз ва арзон дори воситалар билан таъминлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»<sup>1</sup> бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу вазифаларни бажаришда «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бўстонлик-фарм», «Нукус-фарм» каби эркин иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарини ташкил этилиши, ушбу соҳани ривожлантиришнинг устувор йўналиши сифатида катта аҳамият касб этади. Шундан келиб чиққан ҳолда, таъбиётда кенг қўлланиши мумкин бўлган ўсимликлар асосида олинadиган дори воситалар технологиясини ишлаб чиқиш долзарб илмий амалий масалалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора - тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармони ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган

---

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

вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки, доривор ўсимликларни халқ табобатида пешоб ҳайдовчи восита сифатида қўлланилиши Абу Али Ибн Сино ва бошқа олимларнинг ишларида кўрсатиб ўтилган. Х.Х. Холматовнинг «Растения Узбекистана с диуретическим эффектом» монографиясида маҳаллий пешоб ҳайдовчи ўсимликларнинг 44 таси келтирилган. Янги дори воситаларни, айниқса маҳаллий доривор ўсимлик хомашёсидан пешоб ҳайдовчи препаратларни яратишда республикамиз олимлари С. Искандаров, С.Н. Аминов, А.С. Тураев, Ш.Ш. Сагдуллаев, Х.М. Комилов, Ф.Ф. Урманова, У.М. Азизовларнинг олиб борган тадқиқотларини алоҳида қайд этиб ўтиш лозим.

М.Д.Машковскийнинг «Лекарственные средства» китобида тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат этилган диуретик доривор ўсимликлар: дала қирқ-бўғими ўти, бўтақўз гуллари, оддий арча меваси, ортосифон оталик барги, брусника барги, қайин куртаги, кўп компонентли пешоб ҳайдовчи №1, №2 йиғмалар келтирилган. Россия Федерацияси олимлари Н.Г. Ковалева, А.Ф. Гаммерман, Г.Н. Калаев, А.А. Яценко - Хмелевский, С.М. Николаев, Т.Д. Даржилов илмий ишларида бир қанча доривор ўсимликлар йиғмаси (комбинацияси) асосида олинган пешоб ҳайдовчи дори воситалари келтирилган. Доривор ўсимлик хомашёлари асосида диуретик дори воситаларини яратиш ва уларни таъсирини ўрганиш бўйича илмий изланишлар чет эл олимлари N. Kreiger, L.H. Opie, M. Rebuelta ва бошқалар томонидан олиб борилган.

Мазкур диссертация ишида илк бор 8 хил доривор ўсимлик экстрактлари комбинацияси асосида янги диуретик дори воситаси таркибини ишлаб чиқиш, технологиясини яратиш, унинг асосида капсула дори турини ишлаб чиқиш ва сифат меъёрларини аниқлаш, фармакологик хоссалари ва безарарлигини ўрганиш, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти ва Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти тадқиқот ишлари режасининг Ф6-001 «Маҳаллий доривор ўсимликлар асосида диуретик фаолликка эга бўлган дори воситаларини излаш ва қонуниятларини аниқлаш» (2012 – 2016) ва А-11-002 «Маҳаллий доривор ўсимликлар асосида диуретик фаолликка эга бўлган дори воситасини яратиш ва технологиясини ишлаб чиқиш» (2015 – 2017) мавзусидаги фундаментал ва амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** маҳаллий доривор ўсимликлар куруқ экстрактлари комбинацияси асосида янги диуретик «Экустим» дори воситасини таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

халқ табobatiда ишлатиладиган маҳаллий доривор ўсимликлар куруқ экстрактларини олиш ва уларни диуретик фаоллигини ўрганиш;

олинган куруқ экстрактлардан турли нисбатларда композициялар тайёрлаш ва юқори диуретик фаолликка эга бўлган куруқ экстрактлар композициясининг оптимал таркибини топиш;

шартли равишда «Экустим» деб номланган диуретик дори воситасининг оптимал таркибини топиш;

«Экустим» препарати субстанцияси ва унинг капсула дори шаклини олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

«Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шаклини сифат назорати усуллари ишлаб чиқиш;

«Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шакли учун керакли меъёрий техник ҳужжатларни (КФМ лойиҳалари ва тажриба-саноат технологик регламентларини) ишлаб чиқиш;

клиник олди фармакологик тадқиқотлар ўтказиш ва керакли меъёрий ҳужжатларни рўйхатдан ўтказиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК га топшириш;

«Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шаклини олиш технологиясини корхона ишлаб чиқариш шароитида амалга ошириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида қуйидаги диуретик фаолликка эга доривор ўсимликлар: дала қирқбўғими ўти, тукли эрва ўти, янтоқ ўти, ер бағрлаган темир-тикан ўти, тубулғибаргли бўймодарон гули, бодринг уруғлари, маккажўҳори попуғи, қизилмия илдизи олинган ҳамда уларнинг кимёвий таркибидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг предмети** 8 хил доривор ўсимликлар аралашмаси куруқ экстрактини олиш, «Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шакли технологиясини, сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқиш ва тегишли меъёрий техник ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот ишини бажаришда замонавий кимёвий ва физик-кимёвий таҳлил усуллари, специфик фаоллиги ва безарарлигини аниқлашда фармакологик усуллардан фойдаланилди. Миқдорий таҳлилда спектрофотометрия («UV 1800» спектрофотометри Shimadzu Corp. АҚШ), титрлаш ва бошқа замонавий таҳлил усуллари қўлланилган. Натижаларни статистик таҳлил қилишда замонавий компьютер дастурларидан U-Вилкоксон - Манна - Уитни ва t - Стьюдент мезонларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгиллиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор диуретик таъсирга эга 8 хил маҳаллий доривор ўсимликлар куруқ экстрактлари асосида «Экустим» дори воситасининг таркиби ва

технологияси ишлаб чиқилган;

«Экустим» субстанциясини олишнинг муайян шароитлари ва рационал технологиялари ишлаб чиқилган;

«Экустим» препарати капсула дори шаклининг илмий асосланган муайян таркиби ва технологияси яратилган;

«Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шакли сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган;

«Экустим» препаратнинг диуретик фаоллиги ва безарарлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

«Экустим» субстанцияси ва капсула дори шаклининг турғунлигини табиий усулда аниқлаш йўли билан уларнинг сақланиш муддати белгиланган;

«Экустим» субстанция ва капсула дори шаклига тажриба-саноат регламентлари ҳамда меъёрий ҳужжатлари ишлаб чиқилган.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий доривор ўсимликларнинг диуретик фаоллигини ўрганиш ва улар асосида композиция тайёрлаш, таркиби 8 хил компонентдан иборат юқори диуретик фаолликка эга бўлган шартли равишда «Экустим» деб ном олган дори воситасини субстанцияси ва капсула дори шакли технологиясини ишлаб чиқариш имконияти яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган диуретик фаолликка эга бўлган маҳаллий «Экустим» препарати бўйича керакли ҳужжатлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун топширилганлиги ҳамда «Экустим» субстанцияси ва капсула дори шаклини ишлаб чиқариш технологияси саноат миқёсида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Яратилган «Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шаклининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Экустим» диуретик дори воситасига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (IAP 05631, 2018 й). Натижада яратилган диуретик восита организмда суюқлик йиғилиб қолиши билан кечадиган касалликларни самарали даволаш имконини берган;

«Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шакли учун корхона фармакопея мақолалари лойиҳалари ЎзР ССВ «Дори воситалари,

тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш тақдим этилган (2019 йил 31 майдаги №29/01-345 хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу корхона фармакопея мақолаларининг тасдиқланиши маҳаллий хомашё асосида яратилган, иқтисодий жиҳатдан самарадор бўлган диуретик таъсир этувчи дори воситасини олиш имконини беради;

«Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шакли учун тажриба-саноат регламентлари «Navkar Group» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР 42 Уз-03873/04610617-1095-2018, ОПР 42 Уз-03873/04610617-1098-2019). Мазкур, ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида диуретик дори воситалар учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган.

**Тақиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тақиқот натижалари 2 та халқаро ва 5 та республика илмий - амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тақиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 1 та ихтиро патенти олинган ва жами 16 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 7 таси республика ва 1 таси хорижий журналда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тақиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тақиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тақиқотларнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган. Тақиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Диуретик доривор воситалар. Ўсимлик хомашёси асосида диуретик дори воситаларини ишлаб чиқаришнинг замонавий ҳолати»** деб номланувчи биринчи бобида халқ табobatiда ва тиббиётда қўлланиладиган диуретик воситалар ва ўсимликлар ҳақида адабиёт шарҳи келтирилган. Маҳаллий доривор ўсимликлар хомашёси комбинацияси асосида олинган дори воситасининг аҳамияти кўрсатилган.

Диссертациянинг **“Тақиқот учун олинган хомашёлар ва дори воситаларининг сифатини баҳолаш усуллари”** деб номланган иккинчи бобида танланган таҳлил усулларини асослаш, асосий ва ёрдамчи моддалар,

қўлланилган физик ва физик-кимёвий таҳлил усуллари тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Тадқиқотларда Давлат Фармакопеясидан ташқари, физик-кимёвий, спектрофотометрия, гравиметрия ва бошқа усуллар келтирилган.

Учинчи боб 8 хил маҳаллий доривор ўсимликлар хомашёси комбинацияси асосида олинган ва шартли равишда «Экустим» деб ном олган диуретик воситасини яратиш ва технологиясини ишлаб чиқишга бағишланган бўлиб, у «Экустим» **препарати субстанцияси ва капсула дори шаклини олиш технологияси**» деб ном олган.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида халқ табобатида пешоб ҳайдовчи восита сифатида ишлатиладиган 14 хил маҳаллий доривор ўсимликларни 3 маротаба сувда 70-80 °С ҳароратда 1:30, 1:15 ва 1:7 нисбатларда 3 соат давомида экстракция қилиш орқали қуруқ экстрактлари олинган ва уларнинг диуретик фаоллиги ўрганилган (1-жадвал).

1-жадвалда келтирилган натижаларга кўра, ҳамма ўрганилган намуналар назорат гуруҳига нисбатан юқори диуретик фаоллик кўрсатди.

### 1 - жадвал

#### Доривор ўсимликлар қуруқ экстрактларининг унуми ва уларнинг диуретик фаоллиги (100 мг/кг дозада, $M \pm n$ , $n=90$ )

№	Хомашё	Қуруқ экстрактнинг унуми, %	Назорат гуруҳига нисбатан диуретик фаоллик, %
1.	Янтоқ ўти*	20,0	40,6
2.	Дала қирқбўғими ўти*	25,0	29,8
3.	Тукли эрва ўти (пол-пола)*	18,0	40,78
4.	Бодринг уруғи*	23,0	37,96
5.	Ер бағрлаган темиртикан ўти*	22,0	39,0
6.	Маккажўҳори попуги*	21,0	30,9
7.	Тубулғибаргли бўймодарон гули*	20,0	47,5
8.	Жилон жийда барги*	27,0	32,8
9.	Далачой ўти*	23,0	36,3
10.	Наъматак меваси*	42,0	33,0
11.	Оддий сули*	28,6	34,8
12.	Қизилмия илдизи	27,0	34,8
13.	Оддий арча меваси*	18,5	39,0
14.	Мойчечак гули*	29,2	38,3

\*- адабиётлардан олинган маълумотлар

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида юқори диуретик фаолликка эга бўлган қуруқ экстрактлар асосида бир хил нисбатда 6 (янтоқ ўти, тукли эрва

ўти, дала қирқ бўғими, бодринг уруғлари, маккажўҳори попуғи, ер бағрлаган темиртикан ўти), 7 (янтоқ ўти, тукли эрва ўти, дала қирқ бўғими, бодринг уруғлари, маккажўҳори попуғи, ер бағрлаган темир-тикан ўти, тубулғибаргли бўймодарон гули), 8 (дала қирқ бўғими ўти, тукли эрва ўти, янтоқ ўти, ер бағрлаган темиртикан ўти, тубулғибаргли бўймодарон гули, бодринг уруғлари, маккажўҳори попуғи, қизилмия илдизи) ва 9 (дала қирқ бўғими ўти, тукли эрва ўти, янтоқ ўти, ер бағрлаган темиртикан ўти, тубулғибаргли бўймодарон гули, бодринг уруғлари, далачой ўти, жилон жийда барги, наъматак меваси) компонентли композициялар (йиғмалар) олинди ва уларнинг диуретик фаоллиги ўрганилди. Қуйидаги 8 хил доривор ўсимликлар: дала қирқбўғими ўти, тукли эрва ўти, янтоқ ўти, ер бағрлаган темиртикан ўти, тубулғибаргли бўймодарон гули, бодринг уруғлари, маккажўҳори попуғи, қизилмия илдизидан бир хил нисбатда олинган композиция юқори диуретик фаоллик кўрсатди (жадвал 2).

## 2 - жадвал

### Олинган композиция (йиғма)ларнинг каламушларда пешоб ажралишига таъсири

№	Юборилган препаратлар	Ҳайвонлар сони	Юборилган препаратлар дозаси, мг/кг	Ажралган пешоб ҳажми		Диуретик фаоллик, %
				мл	%	
1.	Назорат гуруҳи	6	H <sub>2</sub> O	4,53±0,51	100	-
2.	6 хил доривор ўсимликлар курук экстракти йиғмаси	6	100	6,87±1,03	151,7	51,7
3.	7 хил доривор ўсимликлар курук экстракти йиғмаси	6	100	7,58±1,13	167,5	67,5
4.	8 хил доривор ўсимликлар курук экстракти йиғмаси	6	100	7,74±1,11	171,0	71,0
5.	9 хил доривор ўсимликлар курук экстракти йиғмаси	6	100	7,61±1,10	168,1	68,1
6.	Диуретик йиғма №2	6	15 мл/кг	7,19±0,65	158,0	58

Юқори диуретик фаоллик кўрсатган композицияни оптимал таркибини аниқлаш учун компонентларнинг турли нисбатлари ўрганиб чиқилди, олинган натижалар 3 - жадвалда келтирилган.

Ўтказилган фармакологик текширувлар шуни кўрсатдики, 3 - жадвалда келтирилган 5 та таркиб ҳам диуретик фаолликка эга экан. Бироқ 3, 4, 5 таркиблар 1, 2 таркибларга нисбатан юқори диуретик фаолликка эга экан. Энг юқори диуретик фаолликни 3 - таркиб кўрсатди ва унга шартли равишда «Экустим» (аввал «Уростим») деб ном берилди.

«Экустим» субстанциясини олиш усули ишлаб чиқилди, унга асосан

аввал 8 хил майдаланган маҳаллий доривор ўсимликлар аралашмаси куйидаги нисбатларда (алоҳида олинган ўсимликлар қуруқ экстрактларининг унумини инобатга олган ҳолда) дала қирқбўғими ўти, тукли эрва ўти, янтоқ ўти, ер бағрлаган темиртикан ўти, тубулғибаргли бўймодарон гули, бодринг уруғлари, маккажўҳори попуғи, қизилмия илдизи - 1 : 0,76 : 1,04 : 0,88 : 0,87 : 0,92 : 0,88 : 1,12 тайёрланган.

### 3 - жадвал

#### Ўрганилаётган йиғмаларнинг таркиби ва уларнинг 100 мг/кг дозада диуретик фаоллиги

Доривор ўсимликлар қуруқ экстрактлари	Диуретик композиция намуналарининг таркиби, %				
	1	2	3	4	5
Дала қирқбўғими ўти	11	10	<b>12,5</b>	14	15
Тукли эрва ўти (пол-пола)	12	14	<b>12,5</b>	11	10
Янтоқ ўти	10	12	<b>12,5</b>	14	13
Ер бағрлаган темиртикан ўти	13	12	<b>12,5</b>	13	13
Тубулғибаргли бўймодарон гули	14	15	<b>12,5</b>	10	12
Бодринг уруғи	14	15	<b>12,5</b>	10	12
Маккажўҳори попуғи	14	13	<b>12,5</b>	13	12
Қизилмия илдизи	12	13	<b>12,5</b>	14	11
Жами	100	100	<b>100</b>	100	100
<b>Диуретик фаоллик, %</b>	<b>62,2</b>	<b>60,6</b>	<b>71,0</b>	<b>65,2</b>	<b>66,4</b>

50 г ўсимлик хомашёси аралашмаси (дала қирқбўғими ўти - 6,7 г, тукли эрва ўти - 5,2 г, янтоқ ўти - 7,0, ер бағрлаган темиртикан ўти - 5,8 г, тубулғибаргли бўймодарон гули - 5,8 г, бодринг уруғлари - 6,2 г, маккажўҳори попуғи - 5,8 г, қизилмия илдизи - 7,5 г) экстракторга жойланиб, унга 1500 мл иссиқ сув (1 : 30 нисбатда) солиниб, қайнаётган сув ҳаммомида 1,5 соат давомида аралаштириш орақли экстракция (биринчи экстракция) қилинди, сўнг филтрланиб, қолдиққа 750 мл иссиқ сув (1 : 15 нисбатда) (иккинчи экстракция) солиб, экстракция 60 дақиқа давом эттирилди, кейин филтрланди ва қолдиққа 375 мл иссиқ сув солиб (1 : 7 нисбатда) учинчи экстракция 30 дақиқа давомида ўтказилди.

Олинган сувли экстрактларни қўшиб, 2 суткага 10 °С ҳароратда қолдирилди, чўккан балласт моддалар ажратилди ва суюқ экстракт вакуум остида 70 °С ҳароратда ҳайдаш йўли билан қуюқ ҳолатга келтирилди. Олинган қуюқ экстракт вакуум-қуритгичда 70°С да доимий оғирликка келгунча қуритилди. Қуруқ экстракт унуми 9,6 г (19,2 %) ташкил қилди.

Олинган қуруқ экстрактда («Экустим» субстанцияси) асосий таъсир этувчи моддалар миқдори (органик кислоталар, флавоноидлар ва ошловчи моддалар йиғиндиси миқдори) ХІ ДФ бўйича аниқланди (4 жадвал).

8 хил доривор ўсимликлар аралашмасининг экстракцияси 40 %, 70 % этил спиртида 1 : 20 нисбатда мацерация усули билан хона ҳароратида 5 кун давомида олиб борилди, олинган натижалар 5 - жадвалда келтирилган.

**4 - жадвал****«Экустим» субстанциясидаги асосий таъсир этувчи моддалар**

№	«Экустим» субстанцияси	Флавоноидлар йиғиндиси миқдори, %	Органик кислотлар йиғиндиси миқдори, %	Ошловчи моддалар йиғиндиси миқдори, %
1.	Алоҳида доривор ўсимликлар қуруқ экстрактларидан олинган аралашма	1,39	5,95	3,51
2.	8 хил доривор ўсимликлар аралашмасидан олинган қуруқ экстракт	1,38	6,05	3,43

**5 - жадвал****Экстрактив моддалар миқдорини экстракция вақтига боғлиқлиги**

Экстракция шароити	Экстракция довомийлиги, кун				
	1	2	3	4	5
	Экстрактив моддалар миқдори, %				
40 % этил спирти	11,59	13,75	14,85	15,1	15,4
70 % этил спирти	8,54	9,87	10,38	11,87	12,03

5 - жадвалдан кўриниб турибдики, 4-5 кун хомашё - экстрагент системасида мувозанат ўрнатилиши учун оптимал вақт ҳисобланиб, бунда экстрактив моддалар миқдори 40 % этил спиртида 15,1 % дан 15,4 %, 70 % этил спиртида эса 11,87 % дан 12,03 % гача ташкил қилди. Шу билан бирга 8 хил доривор ўсимликлар аралашмаси экстракцияси 40 % ва 70 % этил спиртида 1 : 20 нисбатда, 55 - 60 °С ҳароратда 6 соат давомида ўрганилди. Натижалар 6-жадвалда келтирилган.

**6 - жадвал****Экстрактив моддалар миқдорини экстракция вақтига боғлиқлиги, t-55-60 °С**

Экстракция шароити	Экстракция довомийлиги, соат		
	2	4	6
	Экстрактив моддалар миқдори, %		
40 % этил спирти	14,70	15,10	15,60
70 % этил спирти	11,08	12,07	12,20

6 - жадвалдан кўриниб турибдики, 40 % этил спирт ёрдамида 6 соат давомида олиб борилган экстракция жараёнида экстрактив моддаларнинг миқдори 15,6 % ташкил қилди.

7 - жадвалда қуруқ экстрактлар йиғиндиси унумини сув ва спиртда олиб борилган экстракция жараёнининг солиштирма натижалари келтирилган.

## Курук экстрактлар унуми («Экустим» субстанцияси)

№	Экстракция шароити	Хомашё, г	Курук экстракт йиғиндиси унуми	
			г	%
1.	Доривор ўсимликлар аралашмасини 3 маротаба сувда экстракцияси, t-80-85 °С	50	9,6	19,2
2.	Доривор ўсимликлар аралашмасини 40 % этил спиртида хона ҳароратида 5 кун давомида экстракцияси	50	7,7	15,4
3.	Доривор ўсимликлар аралашмасини 40 % этил спиртида экстракцияси, t-55-60 °С, 6 соат давомида	50	7,8	15,6
4.	Доривор ўсимликлар аралашмасини 70 % этил спиртида хона ҳароратида 5 кун давомида экстракцияси	50	6,02	12,03
5.	Доривор ўсимликлар аралашмасини 70 % этил спиртида экстракцияси, t-55-60 °С, 6 соат давомида	50	6,1	12,2
6.	Доривор ўсимликлар аралашмасини сувда t-80-85 °С, 2 соат давомида, тажриба – саноат қурилмасида	50	9,25	18,5

Сувда экстракция олиб борилганда курук экстрактнинг юқори унуми 19,2 % ни ташкил этганлигини инобатга олиб, кейинчалик экстрагент сифатида сув олинди.

«Экустим» субстанцияси ишлаб чиқариш технологияси «Navkar Group» МЧЖ тажриба - саноат қурилмасида қуйидаги шароитда олиб борилди.

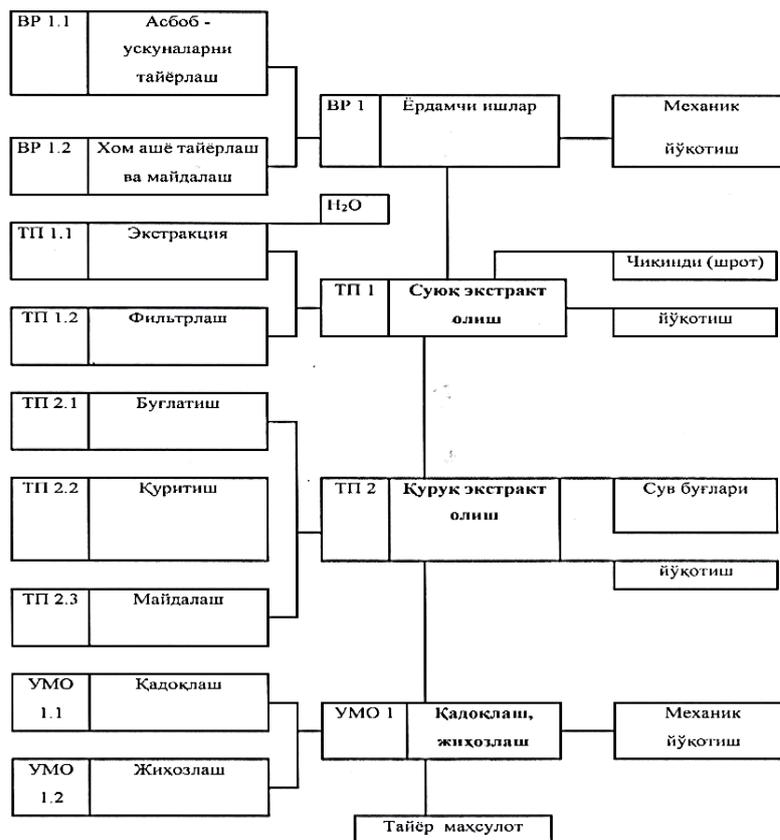
«Экустим» субстанцияси ишлаб чиқариш технологик схемаси 1 - расмда, аппаратура схемаси 2 - расмда келтирилган.

450 л ҳажмдаги аралаштиргич билан жиҳозланган Р-3 экстракторига, олдиндан майдаланган ва тортилган 10 кг миқдордаги қуйидаги доривор ўсимликлар хомашёси: 1,340 кг дала қирқбўғими ўти, 1,040 кг тукли эрва ўти, 1,400 кг янтоқ ўти, 1,160 кг ер бағрлаган темиртикан ўти, 1,160 кг тубулғибаргли бўймодарон гули, 1,240 кг бодринг уруғлари, 1,160 кг маккажўҳори попуғи, 1,500 кг қизилмия илдизи аралашмаси солинди.

Р-3 экстракторига М-2 ўлчагичдан 160 л тозаланган сув солинди ва ҳарорат 80-85 °С қиздирилади ва 2 соат давомида аралаштирилиб экстракция қилинади. Олинган аралашма С-5 йиғичга солинади ва филтрлаш учун Ц-6 центрифуга (ФМБ 633) аппаратида юборилади ва 10 минут давомида центрифугани ишлатиб, филтрланган экстракт 140 л миқдорида ажратиб олинади ва С-5 йиғичга йиғилади

Филтрлаб олинган 140 л ҳажмдаги экстрактни қуюлтириш учун И-6 вакуум - буғлатиш аппаратида юборилади, 60 - 70 °С ҳароратда 0,7-0,8 атм

босим остида қуюлтирилади. Ҳайдалган сув миқдори 125 л етганида буглатиш тўхтатилади. Олинган 15 л миқдордаги қуюқ экстракт махсус



1 – расм. «Экустим» субстанциясини ишлаб чиқариш технологик чизмаси.

идишларга солиниб, вакуум қуритгич аппаратида (ВСШ-7) 60 - 70 °С ҳароратда вакуумда қуритилади.

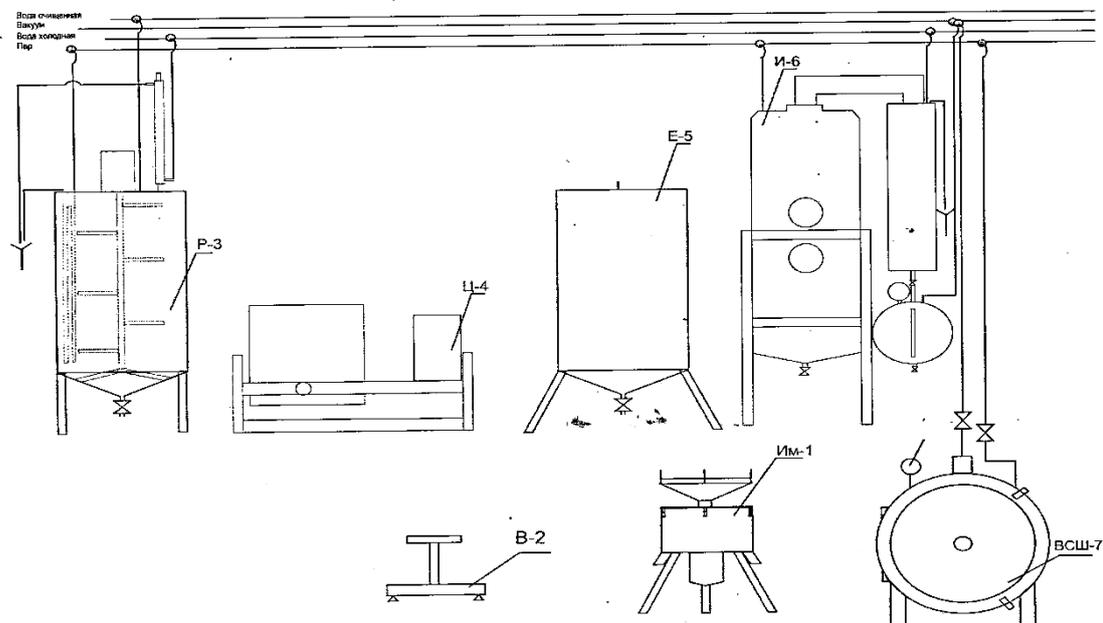
Олинган 1,95 кг миқдордаги қуруқ экстракт TP 2.3. босқичига майдалаш учун юборилади ва майдалагич ёрдамида майдаланиб, 0,25-0,5 мм ли элакдан ўтказилиб, қадоқлаш учун юборилади. «Экустим» субстанцияси унуми 18,5 % ни ташкил этди.

«Экустим» субстанцияси жигарранг кукун бўлиб, ўзига хос ҳидга эга, сувда яхши эрийди. «Экустим» субстанциясини олиш технологияси «Navkar Group» МЧЖ тажриба-саноат шароитида синовдан ўтказилиб олинган натижалар асосида, тажриба саноат регламенти тузилди ва ушбу технология ишлаб чиқаришга жорий этиш учун қабул қилинди.

*«Экустим» препаратининг капсула дори шаклини ишлаб чиқиш*

«Экустим» субстанциясини диуретик фаоллигини аниқлаш бўйича ўтказилган дастлабки клиник олди тадқиқотлар натижалари асосида оптимал бир марталик доза 0,35 г эканлиги кўрсатилди.

Олинган «Экустим» субстанцияси турли хил физик – кимёвий хоссаларга эга бўлган ўсимликлар қуруқ экстрактлари йиғиндисидан иборат бўлгани учун ундан капсула дори шаклини тайёрлаш учун унинг технологик хоссалари ўрганилди ва натижалар 8-жадвалда келтирилган.



**2-расм. «Экустим» субстанциясини ишлаб чиқаришнинг аппаратура схемаси.**

1 - ИМ - майдалагич; 2 - М - ўлчагич; 3 - Р - экстрактор; 4 - Ц - центрифуга; 5 – Е - йиғувчи идиш; 6 - И - вакуум-буғлатиш аппарати; 7 - ВСШ- вакуум - қуритгич шкафи.

8 - жадвал

**«Экустим» субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари**

№	Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
1.	Фракцион таркиб	мкм, %	
	+1500		0,07
	-1500		5,14
	-1000		65,95
	-630		22,4
	-500		12,53
	-400		7,45
	-315		6,72
	-63		0,03
	-50		
2.	Сочилувчанлик	кг/с10 <sup>-3</sup>	6,76
3.	Сочилувчан зичлик	кг/м <sup>3</sup>	800
4.	Қолдиқ намлик	100 °С, %	6

Олинган маълумотларга кўра, ўрганилаётган қуруқ экстракт капсула дори турини олиш учун қониқарли технологик хоссаларга эга эмас, бу эса капсулалар таркибига ёрдамчи моддалар киритиш зарурлигини кўрсатади.

«Экустим» субстанцияси таҳлили унда 6 % атрофида намлик сақланишини ва у гигроскопик модда эканлигини кўрсатди. Юқорида кўрсатилган омилларни ҳисобга олиб, «Экустим» препарати капсула дори шаклини тайёрлаш учун 9-жадвалда келтирилган ҳар хил ёрдамчи моддалар ишлатилди.

## 9 - жадвал

### «Экустим» капсулаларининг компонентлар таркиби (мг)

Таркиб	1	2	3	4	5	6
Экустим субстанцияси	350,0	350,0	350,0	<b>350,0</b>	350,0	350,0
Аэросил 200	-	5,0	2,0	-	2,0	5,0
МКЦ	80,0	70,0	74,0	<b>95,0</b>	50,0	-
Кросповидон	-	2,0	1,0	-	1,0	2,0
Лактоза ангидриди	-	-	-	-	44,0	
Кальций стеарат	-	3,0	3,0	<b>5,0</b>	3,0	3,0
Картошка крахмали	20,0	20,0	20,0	-	-	90,0
Умумий оғирлиги	450,0	450,0	450,0	<b>450,0</b>	450,0	450,0

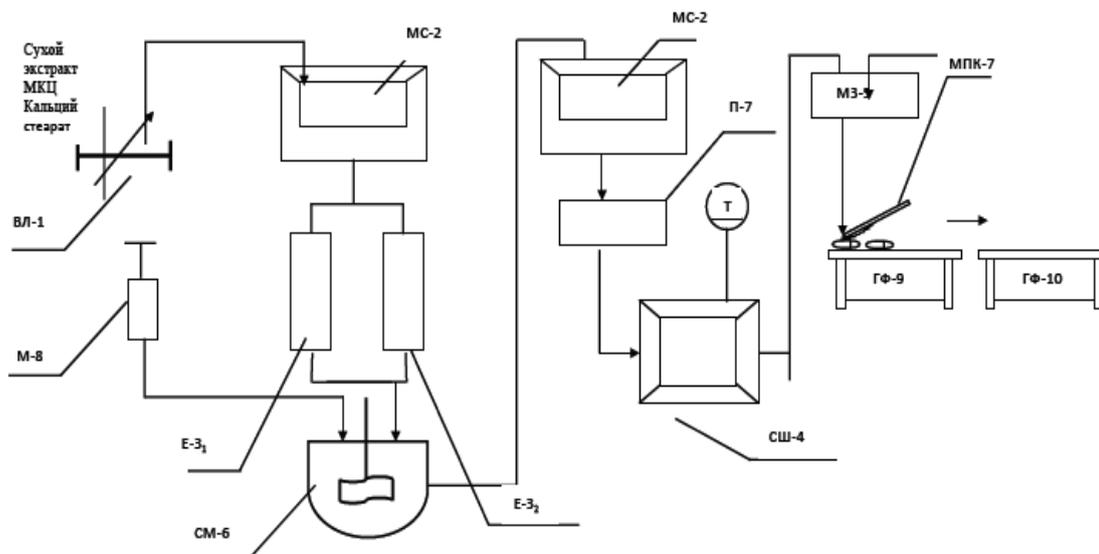
Сўнгра ҳар бир намуналарни 96 % этил спирти, 2 %, 5 % крахмал шилимшиғи, 2 %, 3 % МЦ, Na-КМЦ геллари ва қанд қиёми билан оптимал масса ҳосил бўлгунча намладик. Гранула ҳолидаги прессланадиган масса крахмал шилимшиғи, тўғридан-тўғри МЦ, Na-КМЦ гелларни ва қанд қиёмини ишлатганда яхши натижа бермади. Тажриба натижалари кўра, гранула олиш учун боғловчи модда сифатида 96 % этил спирти ишлатилиши прессланадиган масса учун оптимал деб топилди.

Капсула физик-кимёвий хоссалари таҳлили XI ДФ талабларига кўра ўтказилди. Ўтказилган таҳлил натижалари 6 та ўрганилган таркибдан 4 ва 6 таркиблар ижобий технологик хоссалар намоён қилишини кўрсатди. Аммо Ўзбекистон Республикасида МКЦ ни ишлаб чиқарилишини инобатга олган ҳолда келажакда «Экустим» капсуласини ишлаб чиқаришни ташкил этиш учун 4 таркибни танладик.

4 - таркиб бўйича тайёрланган капсулаланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари 10 - жадвалда келтирилган.

«Экустим» капсуласини олиш учун 35,0 г майдаланган қуруқ экстрактга 9,5 г МКЦ қўшилди ва ҳосил бўлган массани чинни ҳавончада бир хил масса ҳосил бўлгунча аралаштирилди. Сўнг ҳосил бўлган масса 96 % этил спирти билан намланиб, 0,63 мм ўлчамли элак орқали ўказилди. Ҳосил бўлган гранулалар  $45 \pm 5$  °C ҳароратда 30 - 45 дақ давомида қуритилди. Қуритилган гранулалар 100 мкм диаметрли элакдан ўтказилган 0,5 г кальций стеарат билан упаланди ва Pharma Chem Industries (Ҳиндистон) фирмасининг капсула тўлдирувчи машинасида «0» рақамли бўш желатин капсулаларига 0,45 г дан тўлдирилди. Капсулалар ўртача оғирлиги XI ДФ талабларига жавоб берди.





4– расм. «Экустим» капсуласи аппаратура чизмаси

1- ВЛ-лаборатория тарозиси; 2 – МС-элак; 3 - Е-элаш учун идиш; 4-СШ-куритгич шкафи; 5- МЗ-капсула тўлдирувчи машина; 6 - СМ -аралаштиргич; 7 - П - противень; 8 - М - спирт ўлчагич; 9, 10 - ГФ - стол.

«Экустим» капсуласини олиш технологияси «Navkar Group» МЧЖ тажриба-саноат шароитида синовдан ўтказилиб, тажриба-саноат технологик регламенти тузилди ва ушбу технология ишлаб чиқаришга жорий этиш учун қабул қилинди.

Тўртинчи боб «Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шаклини стандартлаш» деб номланган. «Экустим» субстанцияси жигар рангли, ширин мазали, гигроскопик, ўзига хос хидга эга кукун. Препарат чинлигини XI ДФ мақоласи бўйича асосий таъсир этувчи моддалар: флавоноидлар йиғиндиси, ошловчи ва органик кислоталар йиғиндисига сифат реакциялари билан аниқланди. Қолдиқ намлик 3-4 % ташкил қилди. Флавоноидлар йиғиндисининг миқдорий таҳлили спектрофотометрия усулида миқдори 1 % кам бўлмаслиги, ошловчи моддалар йиғиндиси 2 % дан кам бўлмаслиги ва органик кислоталар 3,5 % дан кам бўлмаслиги титрлаш орқали аниқланди. «Экустим» субстанцияси яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди. Ўтказилган тадқиқотлар асосида корхона фармакопея мақоласи ишлаб чиқилди.

«Экустим» капсуласини стандартлаш. 1 та капсула таркиби: «Экустим» препарати субстанцияси – 0,35 г, МКЦ – 0,095 г, кальций стеарат – 0,005 г. «0» рақамли қаттиқ тиниқ (шаффоф) желатин капсулалари, корпуси ва қопқоғи сариқ ёки бошқа рангда. Капсула ичидаги масса жигар ранг, ўзига хос специфик хидга эга гранулалар. «Экустим» капсуласи чинлиги «Экустим» субстанциясиникига ўхшаб аниқланди. Ўртача масса оғирлиги 405 дан 495 мг оралиғида бўлиши керак. Парчаланиши - 15 дақ, эриши - камида 75 % бўлиши керак. Миқдорий таҳлил битта капсулада флавоноидлар йиғиндиси миқдори бўйича ўтказилиб, уларнинг миқдори камида 3,8 мг/капс, ошловчи моддалар йиғиндиси миқдори камида 6,3 мг/капс бўлиши керак. «Экустим» капсуласининг яроқлилик муддати камида 2 йил. Ўтказилган

тадқиқотлар асосида «Экустим» капсуласига корхона фармакопея мақоласи лойиҳаси ишлаб чиқилди.

«Экустим» субстанция ва капсулалар бўйича тегишли материаллар «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилган.

## ХУЛОСА

1. Илк бор 8 хил маҳаллий доривор ўсимлик хомашёси: дала қирқбўғими ўти, тукли эрва ўти, янтоқ ўти, ер бағрлаган темиртикан ўти, тубулғибаргли бўймодарон ўти, бодринг уруғлари, маккажўҳори попути, қизилмия илдизи қуруқ экстрактлари комбинацияси асосида ЎзР патенти билан ҳимояланган янги диуретик «Экустим» дори воситаси тақлиф қилинган.

2. «Экустим» препарати субстанциясини олиш оптимал шароити топилди ва технологияси ишлаб чиқилди, унда доривор ўсимликлар хомашёси аралашмасини 3 маротаба сувда, 80-90 °С ҳароратда, 1:30, 1:15 ва 1:7 нисбатларда, 3 соат давомида экстракция қилиш, кейинчалик қуюқлаштириш ва вакуум-қуритгичда 60-70 °С да доимий массагача қуритиш кўрсатилиб, субстанция унуми 19,2 % ташкил қилади.

3. «Экустим» субстанцияси ва капсула дори шаклини ишлаб чиқариш технологиялари «Navkar Group» МЧЖ да тажриба- саноат шароитида синовдан ўтказилиб, олинган натижалар асосида тажриба - саноат технологик регламентлари тузилган ва ишлаб чиқаришга тавсия этилган.

4. «Экустим» препаратининг диуретик фаоллиги ва беззарарлигининг клиник олди текширувлари ўтказилиб, 150 мг/кг дозада «Экустим» препарати пешоб ажралишини назорат гуруҳига нисбатан 86 % ошиши ва оригинал пешоб ҳайдовчи йиғма №2 га нисбатан 28 % га ошиши ҳамда препарат кам заҳарли моддалар қаторига кириши билан изоҳланади.

5. «Экустим» препарати субстанцияси ва капсула дори шаклини сифат назорати усуллари тавсия этилган ва корхона фармакопея мақолалари лойиҳалари тузилган ҳамда рўйхатдан ўтказиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга тақдим этиш бўйича амалий жиҳатлари ҳал қилинган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 27.06.2017. FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ХУДАЙБЕРДИЕВ ОЛЛОКУЛ ИСАКОВИЧ**

**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДИУРЕТИЧЕСКОГО  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЭКУСТИМ» НА ОСНОВЕ  
МЕСТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ**

**15.00.01 – технология лекарств**

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

**Ташкент -2019**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В.2018.1.PhD/Far31.**

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу: [www.ziyo.net.uz](http://www.ziyo.net.uz).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Азизов Умархон Мухтарович</b> доктор химических наук, профессор
<b>Официальные оппоненты</b>	<b>Юнусова Холида Маннановна</b> доктор фармацевтических наук, профессор <b>Халилов Равшан Муратджанович</b> доктор технических наук, старший научный сотрудник
<b>Ведущая организация:</b>	<b>ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»</b>

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSC.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер \_\_\_\_ ) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года

(Реестр протокола № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года)

**И.И. Алимджанов**

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

**Ё.С. Кариева**

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

**Ф.Ф. Урманова**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире диуретические препараты широко применяются при патологии сердечно-сосудистой системы. По данным Всемирной организации здравоохранения у 50-65% взрослого населения мира (60-65 лет) наблюдается артериальная гипертония. На сегодняшний день диуретические препараты в основном получают синтетическим путем, и они имеют несколько нежелательных побочных эффектов. В связи с этим особое значение имеет разработка диуретических лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья.

В настоящее время во всем мире уделяется особо важное значение разработкам технологии производства высокоэффективных диуретических лекарственных средств для качественного лечения заболеваний, сопровождающихся задержкой жидкости в организме. В связи с этим, использование лекарственного растительного сырья при получении комплексного состава экстрактов; изучение показателей при полном выделении биологически активных веществ предусматривает создание удобных в использовании лекарственных форм на основе этих экстрактов.

В республике особое внимание на фоне реформ, проводимых в системе здравоохранения, уделяется развитию фармацевтической промышленности, обеспечению населения качественными, безопасными и доступными лекарственными средствами. В четвертом направлении стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017-2021 гг намечены важные задачи, «дальнейшего развития фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и лечебно-профилактических предприятий доступными, эффективными лекарственными средствами и медицинскими изделиями...»<sup>1</sup>. Образованные свободные экономические зоны такие как «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сырдаре-фарм», «Косонсой-фарм», «Бустанлик-фарм», «Нукус-фарм» являются приоритетными направлениями развития данной отрасли. В связи с этим, учитывая богатый арсенал лекарственных растений, используемых в народной медицине по разработке технологий получения на их основе лекарственных средств является одним из актуальной, научно-прикладной задачей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 г «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»<sup>1</sup>, ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по развитию производства лекарственных растений на местных предприятиях», ПП-3489 от 23 января 2018 г «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям**

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» // «Народное слово», 8 февраля 2017 года.

**развития науки и технологии республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Издавна известно использование лекарственных растений в народной медицине в качестве диуретических средств, указанных в трудах Абу Али Ибн Сино и др. В монографии Х.Х. Холматова «Растения Узбекистана с диуретическим эффектом» (Ташкент: Медицина, 1979) приведены 44 растения отечественной флоры, применяемые в качестве диуретических средств. Необходимо отметить исследования отечественных ученых С. Искандарова, С.Н. Аминова, А.С. Тураева, Ш.Ш. Сагдуллаева, Х.М. Камилова, Ф.Ф. Урмановой, У.М. Азизова по созданию новых лекарственных средств, в том числе диуретических препаратов на основе местного лекарственного сырья.

В справочнике М.Д. Машковского «Лекарственные средства» (Из-во «Новая волна»: М., 2001) приведены разрешенные к медицинскому применению в качестве диуретических средств лекарственные растения: можжевельника плоды, толокнянки листья, хвоща полевого трава, ортосифона тычиночного листья, брусники листья, василька синего цветки, березовые почки, мочегонные сборы №1, №2. В трудах Российских ученых Н.Г. Ковалевой, А.Ф. Гаммерман, Г.Н. Калаева, А.А. Яценко-Хмелевского, С.М. Николаева, Т.Д. Даржилова приводится ряд прописей диуретических средств, получаемых на основе комбинации лекарственных растений. Научные исследования по созданию диуретических лекарственных средств и изучению их действия проведены зарубежными учеными N. Kreiger, L.H. Orie, M. Rebuelta и другими.

Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке состава и технологии нового диуретического средства на основе комбинации экстрактов 8-ми лекарственных растений и разработке ее капсулированной лекарственной формы, методов оценки качества, изучению фармакологических свойств, безвредности и рекомендаций по применению препарата в медицинской практике.

**Связь темы диссертационного исследования научно-исследовательскими работами научно - исследовательского учреждения.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института и Узбекского научно - исследовательского химико-фармацевтического института по фундаментальному проекту Ф6-001 «Исследование закономерностей диуретической активности и поиск лекарственных средств на основе местного растительного сырья» (2012-2016) и прикладному проекту А-11-002 «Создание и разработка технологии диуретического лекарственного средства на основе местного растительного сырья» (2015-2017).

**Целью исследования** является создание, и разработка технологии диуретического лекарственного средства «Экустим» на основе комбинации сухих экстрактов.

**Задачи исследования:**

получение сухих экстрактов местных лекарственных растений, ранее

используемых в народной медицине и определение их диуретической активности;

создание различных композиций на основе исследованных сухих экстрактов лекарственных растений и определение оптимального состава композиции сухих экстрактов с наиболее высокой диуретической активностью;

подбор компонентов и нахождение оптимального состава диуретического средства под условным названием «Экустим»;

разработка технологии производства субстанции и капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим»;

разработка методов контроля качества и стандартизации субстанции и капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим»;

разработка нормативно - технических документаций (проекты ФСП и опытно-промышленных технологических регламентов) на субстанцию и капсулированную лекарственную форму препарата «Экустим»;

проведение доклинических фармакологических исследований препарата «Экустим» и передача необходимых нормативных документов в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Минздрава РУз для регистрации препарата;

отработка технологии производства субстанции и капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим» в производственных условиях.

В качестве **объектов исследования** использованы следующие виды лекарственного растительного сырья: трава хвоща полевого, трава эрвы шерстистой, трава янтака рыхлистого, трава якорцев стелющихся, цветков тысячелистника таволголистного, семена огурцов, кукурузные рыльца, корни солодки голой, а также их химический состав.

**Предметом исследования** является получение сухих экстрактов из смеси 8 лекарственных растений, разработка технологии получения субстанции и капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим», разработка качественного и количественного методов анализа и соответствующей НД.

**Методы исследования.** В исследованиях использованы современные химические и физико-химические методы анализа, а при определении специфической активности и безвредности использованы фармакологические методы. При количественном анализе использованы методы титрования, спектрофотометрии (спектрофотометр «UV 1800» Shimadzu Corp., США) и др. современные методы анализа. При статистическом анализе результатов исследования использована компьютерная программа с использованием U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые на основе сухих экстрактов 8 местных лекарственных растений разработан состав и технология производства субстанции препарата «Экустим»;

разработаны определенные условия и рациональная технология для получения субстанции «Экустим»;

разработан научно обоснованный определенный состав и технология получения капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим»;

разработаны методы контроля качества и стандартизации субстанции и капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим»;

определена диуретическая активность и безвредность препарата «Экустим».

**Практические результаты исследования** заключается в следующем: методом естественного хранения определен сроки годности и условия хранения субстанции «Экустим» и ее капсулированной лекарственной формы;

разработаны опытно-промышленные регламенты и соответствующие НТД для субстанции «Экустим» а также для ее капсулированной формы.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность полученных результатов подтверждена использованием физико-химических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов исследования и апробированием разработанных технологий в промышленных условиях.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основе исследования диуретической активности местных лекарственных растений научно обоснована возможность составления композиции, состоящей из 8 компонентов, под условным названием «Экустим», обладающей высокой диуретической активностью и разработана технология производства субстанции и капсул «Экустим».

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что необходимые материалы по разработанному отечественному диуретическому препарату «Экустим» переданы для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз и апробированием технологий производства субстанции и лекарственной формы капсул «Экустим» в промышленных условиях.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по созданию и разработке технологии субстанции и капсул лекарственного средства «Экустим»:

на препарат «Экустим» (диуретическое средство) получен патент Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (IAP 05631, 2018 г). В результате созданное диуретическое средство позволит эффективно лечить заболевания, сопровождающихся задержкой жидкости в организме;

проекты фармакопейных статей на субстанцию «Экустим» и ее лекарственную форму переданы для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз (письмо № 29/01-345 от 31 мая 2019 года, письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). Утверждение данных нормативных документов указывает на возможность производства экономически

эффективных лекарственных средств на основе отечественного лекарственного растительного сырья;

совместно с ООО «Navkar Group» разработаны и утверждены опытно-промышленные регламенты для субстанции «Экустим» и ее лекарственной формы (ОПР 42 Уз- 03873/04610617-1095-2018, ОПР 42 Уз-03873/04610617-1098-2019). Утверждение нормативных документов на диуретическое средства позволит в установленном порядке разработать и зарегистрировать препарат.

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

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации получен 1 патент на изобретение и опубликовано всего 16 научных работ, из них 8 научных статей в научных издательствах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основанных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 7 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 114 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объекты и предмет исследования, определено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость результатов диссертации, приведены сведения о внедрении результатов, по опубликованным работам и структуре диссертации.

**В первой главе** диссертации под названием «Диуретические лекарственные средства. Современное состояние производства диуретических средств на основе растительного сырья» приводится литературный обзор работ диуретических средствах и растениях, используемых в народной и научной медицине. Показана актуальность использования комбинированных лекарственных средств на основе местного растительного сырья, что обуславливает актуальность и востребованность настоящей диссертационной работы.

**Во второй главе** диссертации «Сырье, отобранное для исследований и методы оценки качества лекарственных средств» приведены обоснование выбранных объектов исследования, данные об основных и вспомогательных веществах и сведения о физических и физико-химических методах использованных в работе. В исследованиях кроме методов Государственной Фармакопеи, использованы такие физико-химические

методы, как спектрофотометрия, гравиметрия и др.

**Третья глава «Технология получения субстанции и капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим»** посвящена созданию и разработке технологии диуретического лекарственного средства на основе комбинации сухих экстрактов 8-ми местных лекарственных растений условно названного «Экустим».

На первом этапе исследования путем 3-х кратной экстракции водой при  $t = 70-80^{\circ}\text{C}$  в соотношениях 1:30, 1:15 и 1:7 в течение 3 часов были получены сухие экстракты 14 местных лекарственных растений ранее использованные в народной медицине в качестве диуретических средств и изучена их диуретическая активность (табл.1).

Показано, что все изученные образцы оказывают выраженную диуретическую активность по отношению к контрольному.

**Таблица 1**

**Выход сухих экстрактов лекарственных растений и их влияние на мочеотделение у крыс (доза 100 мг/кг,  $M \pm n$ ,  $n=90$ )**

№	Сырье	Выход сухого экстракта, %	Мочегонный эффект по отношению к контрольному, %
1.	Трава янтাকা рыхлистого*	20	40,6
2.	Трава хвоща полевого*	25	29,8
3.	Трава эрвы шерстистой* (пол-полы)	18	40,78
4.	Семена огурца*	23	37,96
5.	Трава якорцев стелющихся*	22	39,0
6.	Кукурузные рыльца*	21	30,9
7.	Цветки тысячелистника таволголистного	20	47,5
8.	Листья унаби обыкновенного*	27	32,8
9.	Трава зверобоя продырявленного*	23	36,3
10.	Плоды шиповника*	42	33,0
11.	Овес обыкновенный*	28,6	34,8
12.	Корень солодки голой	27	34,8
13.	Плоды можжевельника обыкновенного*	18,5	39,0
14.	Цветки ромашки*	29,2	38,3

\*литературные данные

На втором этапе исследования из сухих экстрактов, обладающих наиболее высокой диуретической активностью, были составлены композиции, состоящие из 6-ти (травы янтাকা рыхлистого, травы эрвы шерстистой, травы хвоща полевого, семян огурцов, кукурузных рылец, травы якорцев стелющихся), 7-ми (травы янтাকা рыхлистого, травы эрвы шерстистой, травы хвоща полевого, семян огурца, кукурузных рылец, травы якорцев стелющихся и цветки тысячелистника таволголистного), 8-ми (травы янтাকা рыхлистого, травы эрвы шерстистой, травы хвоща полевого, травы якорцев стелющихся, цветки тысячелистника таволголистного, семян огурцов, кукурузных рылец и корней солодки голой) и 9-ти (травы янтাকা рыхлистого, травы эрвы шерстистой, травы хвоща полевого, травы якорцев стелющихся, цветки тысячелистника таволголистного, травы зверобоя, семян огурцов, листьев унаби и плодов шиповника) компонентов и определена их диуретическая активность.

Установлено, что композиция, состоящая из равных количеств сухих экстрактов следующих 8 компонентов: травы эрвы шерстистой, травы янтака рыхлистого, травы хвоща полевого, травы якорцов стелющихся, цветков тысячелистника таволголистного, семян огурцов, кукурузных рыльцев и корней солодки голой, показала наиболее высокую диуретическую активность (табл.2).

Таблица 2

**Влияние полученных композиций на мочеотделение у крыс**

№	Вводимые препараты	Кол-во животных, шт	Доза вводимых препаратов, мг/кг	Объем выделенной мочи		Мочегонный эффект, %
				мл	%	
1.	Контрольная группа	6	H <sub>2</sub> O 1мл/на массу	4,53±0,51	100	-
2.	Композиция из сухих экстрактов 6-ти лекарственных растений	6	100	6,87±1,03	151,7	51,7
3.	Композиция из сухих экстрактов 7-ми лекарственных растений	6	100	7,58±1,13	167,5	67,5
4.	Композиция из сухих экстрактов 8-ми лекарственных растений	6	100	7,74±1,11	171,0	71,0
5.	Композиция из сухих экстрактов 9-ти лекарственных растений	6	100	7,61±1,10	168,1	68,1
6.	Мочегонный сбор №2	6	15 мл/кг	7,19±0,65	158,0	58

Для нахождения оптимального состава комбинированного диуретического препарата, были изучены разные соотношения компонентов, которые приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Состав и диуретическая активность изучаемых композиций в дозе 100 мг/кг**

Компоненты сухих экстрактов лекарственных растений	Состав образцов диуретических композиций, в %				
	1	2	3	4	5
Травы хвоща полевого	11	10	12,5	14	15
Травы эрвы шерстистой	12	14	12,5	11	10
Травы янтака рыхлистого	10	12	12,5	14	13
Травы якорцов стелющихся	13	12	12,5	13	13
Цветки тысячелистника таволголистного	14	15	12,5	10	12
Семян огурцов	14	15	12,5	10	12
Кукурузных рыльцев	14	13	12,5	13	12
Корней солодки голой	12	13	12,5	14	11
Итого	100	100	100	100	100
<b>Диуретическая активность, %</b>	<b>62,2</b>	<b>60,6</b>	<b>71,0</b>	<b>65,2</b>	<b>66,4</b>

На основании проведенных фармакологических исследований установлено, что все 5 составов, приведенных в таблице 3 обладают диуретическим эффектом. Однако, диуретический эффект составов 3, 4, 5 выше чем у составов 1 и 2. Наиболее высокий эффект показал состав 3, которому условно присвоено название «Экустим» (ранее «Уростим»).

Разработан способ получения субстанции «Экустим», согласно которому вначале готовят смесь измельченных 8 видов растительного сырья в следующих соотношениях (учитывая выход сухого экстракта из каждого отдельного растения): травы хвоща полевого: травы эрвы шерстистой: травы янтাকা рыхлистого: травы якорцев стелющихся: цветков тысячелистника таволголистного : семян огурцов : кукурузных рыльцев : корней солодки голой = 1 : 0,76 : 1,04 : 0,88 : 0,87 : 0,92 : 0,88 : 1,12.

К 50 г смеси растительного сырья (травы хвоща полевого – 6,7 г, травы эрвы шерстистой – 5,2 г, травы янтাকা рыхлистого - 7,0 г, травы якорцев стелющихся – 5,8 г, цветки тысячелистника таволголистного – 5,8 г, семян огурцов – 6,2 г, кукурузных рыльцев – 5,8 г, корней солодки голой – 7,5 г) загруженного в экстрактор, заливают 1500 мл горячей воды (в соотношении 1:30) и на кипящей водяной бане проводят экстракцию в течение 1,5 часа путем перемешивания (первая экстракция), после отфильтровывают, к остатку добавляют 750 мл горячей воды (в соотношении 1:15) (вторая экстракция) и продолжают экстракцию в течение 60 мин, после отфильтровывают, к остатку добавляют 375 мл горячей воды и продолжают третью экстракцию (в соотношении 1:7) в течение 30 мин.

Полученные водные экстракты объединяют и оставляют отстаиваться при температуре 10 °С в течение 2 суток, при этом выпавшие на дно сосуда балластные вещества удаляют и далее водные экстракты концентрируют путем отгонки воды при t-70 °С под вакуумом. Полученный густой экстракт сушат в вакуум-сушильном шкафу при t-70 °С до постоянного веса. Выход сухого экстракта составляет 9,6 г (19,2 %).

В полученном сухом экстракте (субстанция «Экустим») определены действующие вещества (содержание суммы органических кислот, суммы флавоноидов и дубильных веществ) по ГФ XI (табл. 4).

**Таблица 4**

**Содержание основных действующих веществ в субстанции «Экустим»**

№	Субстанция «Экустим»	Содержание суммы флавоноидов, %	Содержание суммы органических кислот, %	Содержание суммы дубильных веществ, %
1.	Смесь сухих экстрактов, полученных из отдельных лекарственных растений.	1,39	5,95	3,51
2.	Смесь сухих экстрактов, полученных из смеси 8 лекарственных растений.	1,38	6,05	3,43

Была изучена также экстракция смеси 8 лекарственных растений 40 %, 70 % этиловым спиртом в соотношении 1:20 методом мацерации при комнатной температуре в течение 5 суток, результаты которой приведены в таблице 5.

**Таблица 5**

**Выход экстрактивных веществ в зависимости от продолжительности процесса экстракции**

Условия экстракции	Продолжительность экстракции, сутки				
	1	2	3	4	5
	Содержание экстрактивных веществ, %				
40 % этиловый спирт	11,59	13,75	14,85	15,1	15,4
70 % этиловый спирт	8,54	9,87	10,38	11,87	12,03

Как видно из таблицы 5, оптимальным временем установления максимальной концентрации в системе сырье - экстрагент является 4 - 5 суток, при этом выход экстрактивных веществ при использовании 40 % этилового спирта составляет от 15,1 % до 15,4 %, а 70 % этиловом спирте - от 11,87 до 12,03 %. Также были изучены экстракция смеси 8-ми лекарственных растений 40 % и 70 % этиловом спиртом в соотношении 1:20 при температуры 55-60 °С в течение 6 ч. Результаты приведены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, выход экстрактивных веществ - 15,6 % наблюдается при продолжительности процесса экстракции 40 % этиловым спиртом при перемешивании в течение 6 часов.

**Таблица 6**

**Выход экстрактивных веществ в зависимости от продолжительности процесса экстракции, t-55-60 °С**

Условия экстракции	Продолжительность экстракции, ч		
	2	4	6
	Содержание экстрактивных веществ, %		
40 % этиловый спирт	14,70	15,10	15,60
70 % этиловый спирт	11,08	12,07	12,20

В таблице 7 приведены сравнительные данные выхода сухих экстрактов путем экстракции водой и спиртом.

**Таблица 7**

**Выход суммы сухих экстрактов (субстанция «Экустим»)**

№	Условия экстракция	Сырье, г	Выход суммы сухих экстрактов	
			г	%
1.	3-х кратная экстракция смеси лекарственных растений водой, t-70-80 °С	50	9,6	19,2
2.	40 % этиловым спиртом при комнатной температуре в течение 5 суток	50	7,7	15,4
3.	40 % этиловым спиртом, t-55-60 °С, в течение 6 часов	50	7,8	15,6
4.	70 % этиловым спиртом при комнатной температуре в течение 5 суток	50	6,02	12,03
5.	70 % этиловым спиртом, t-55-60 °С, в течение 6 часов	50	6,1	12,2

Учитывая, что наиболее высокий выход сухих экстрактов 19,2 %, наблюдается при экстракции водой в последующем в качестве экстрагента нами использована вода.

Для отработки технологии производства субстанции «Экустим» на опытно экспериментальном участке ООО «Navkar Group» была создана опытная установка, технологическая схема которой приведена на рис 1. На рис.2 приведена аппаратурная схема производства субстанции «Экустим».

В реактор Р-3 объемом 450 л вручную загружают измельченное и взвешенное лекарственное растительное сырье в количестве 10,0 кг следующего состава: травы хвоща полевого - 1,340 кг, травы эрвы шерстистой - 1,040 кг, травы янтака рыхлистого - 1,400 кг, травы якорцев стелющихся - 1,160 кг, цветки тысячелистника таволголистного - 1,160 кг, семена огурцов - 1,240 кг, кукурузных рыльцев - 1,160 кг, корня солодки голой - 1,500 кг.

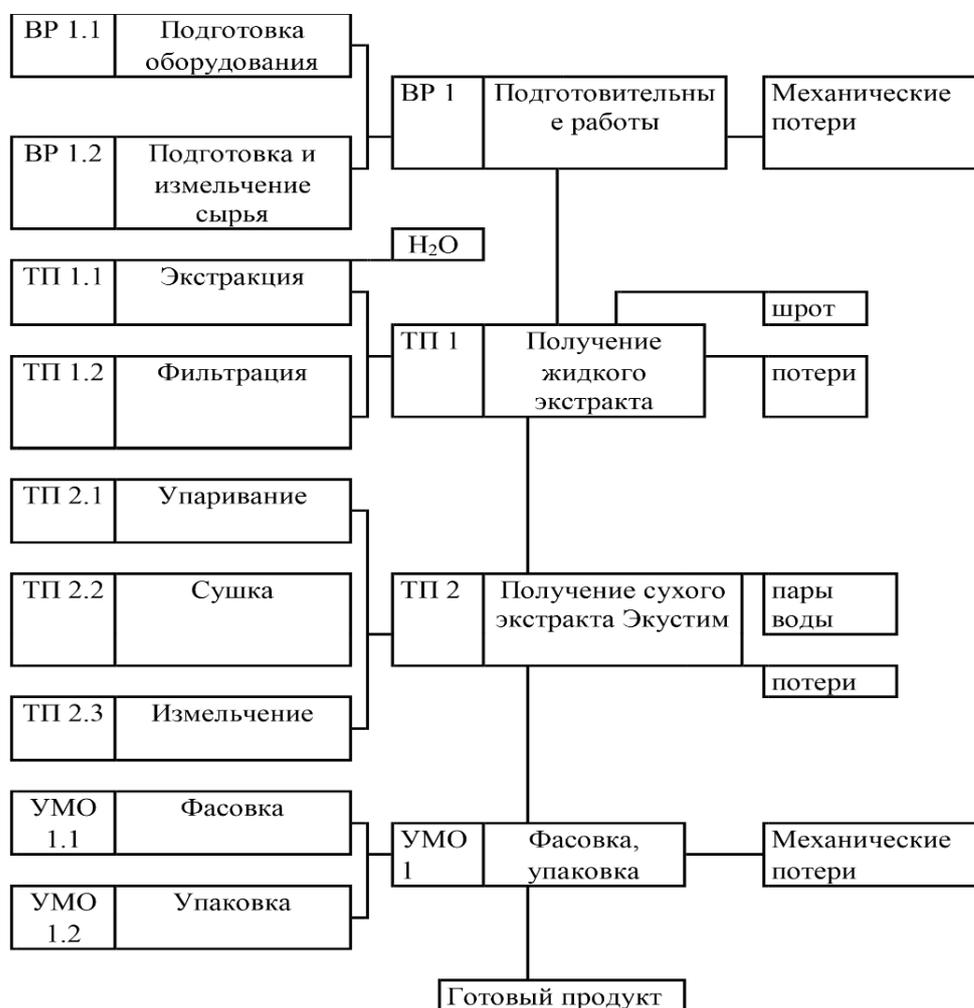


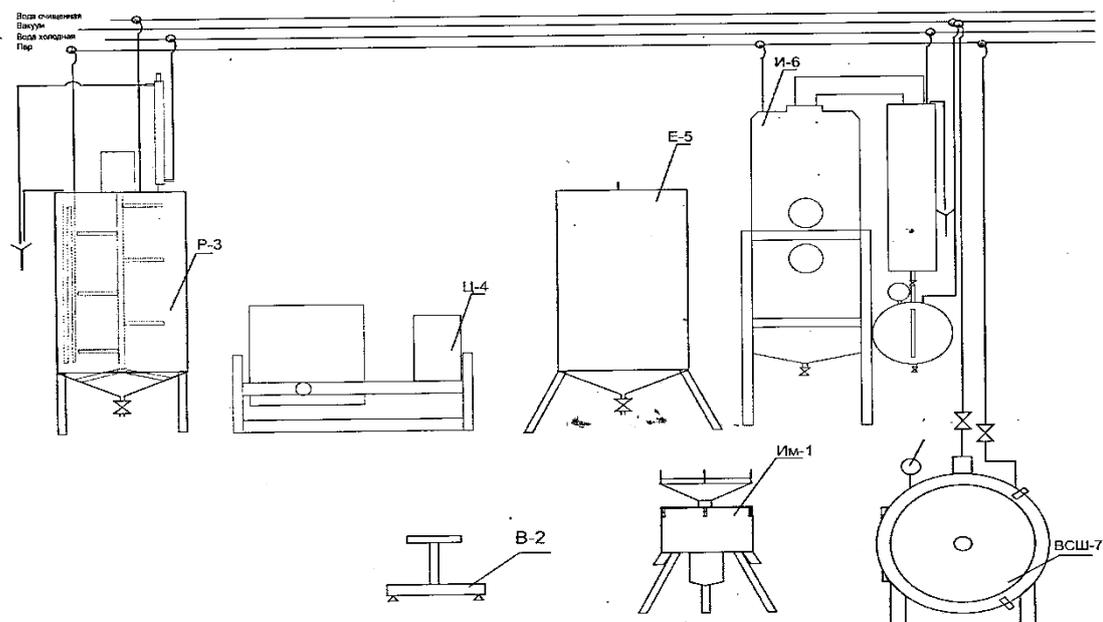
Рис.1. Технологическая схема производства субстанции «Экустим»

В реактор Р-3 через мерник М-2 добавляют очищенную воду в количестве 160 л и подают пар до достижения температуры 80-85 °С и проводят экстракцию перемешивая в течении 2 часов. После чего полученную водную вытяжку переносят в сборник СБ-5 и далее фильтрацию

проводят на центрифуге ФМБ 633 Ц-4 и включают центрифугу на 10 мин. Отфильтрованную жидкость в количестве 140 л собирают в емкость С-5. Экстракт в количестве 140 л передают в вакуумно-циркуляционный испаритель И-6 и проводят отгонку воды при температуре 60-70 °С и давлении 0,7-0,8 атм. Когда количество отгона достигнет 125 л прекращают выпаривание. Полученный сгущенный экстракт в количестве 15 л разливают на поддоны и ставят сушить в ВСШ-7 при температуре 60-70 °С и давлении 0,7-0,8 атм. Сухой экстракт в количестве 1,95 кг поступает со стадии ТП 2.3 в мельницу, где измельчается до размеров частиц 0,25 - 0,5 мм, просеивается и затем передается на фасовку. Выход субстанции «Экустим» составляет 18,5 %.

Субстанция «Экустим» представляет собой порошок коричневого цвета, со специфическим запахом.

Технология получения субстанции «Экустим» апробирована в опытно – промышленных условиях ООО «Navkar Group». На основе полученных результатов составлен опытно-промышленный технологический регламент ее производства и данная технология принята к внедрению в производство.



**Рис. 2. Аппаратурная схема производства субстанции «Экустим».**

1 - Им - мельница; 2 - М - мерник; 3 - Р – экстрактор; 4 - Ц - центрифуга; 5 – Е - сборник; 6 - И - вакуум-выпарительный аппарат; 7 - ВСШ– вакуумно - сушильный шкаф.

### **Разработка технологии капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим»**

Проведенные предварительные фармакологические исследования по определению специфической диуретической активности субстанции «Экустим» показали, что оптимальной разовой дозой является 0,35 г.

Поскольку субстанция «Экустим» является суммарным продуктом растительного происхождения, обладающая разнообразными физико-

химическими свойствами, для разработки, ее капсулированной лекарственной формы нами изучены ее структурно - механические и технологические характеристики, результаты которой приведены в таблице 8.

Как видно из полученных данных, исследуемая субстанция в целом не обладает удовлетворительными технологическими характеристиками для получения капсулированной лекарственной формы, что диктует необходимость введения в состав капсул вспомогательных веществ.

Таблица 8

Результаты изучения технологических свойств субстанции «Экустим»

№	Исследуемые показатели	Ед. изм.	Полученные результаты	
1.	Фракционный состав	мкм, %		
	+1500		0,07	
	-1500		+1000	5,14
	-1000		+630	65,95
	-630		+500	22,4
	-500		+400	12,53
	-400		+315	7,45
	-315		+63	6,72
	-63		+50	0,03
2.	Сыпучесть	кг/с10 <sup>-3</sup>	6,76	
3.	Насыпная плотность	кг/м <sup>3</sup>	800	
4.	Остаточная влажность	100 °С, %	6	

Анализ субстанции «Экустим» показал, что в ней содержится около 6 % влаги, т.е. является она гигроскопичным веществом. Учитывая выше указанные факторы, для изготовления капсул «Экустим» были использованы различные вспомогательные вещества, приведенные в таблице 9.

Таблица 9

Состав компонентов капсул «Экустим» (в мг)

Состав	1	2	3	4	5	6
Субстанция «Экустим»	350,0	350,0	350,0	<b>350,0</b>	350,0	350,0
Аэросил 200	-	5,0	2,0	-	2,0	5,0
МКЦ	80,0	70,0	74,0	<b>95,0</b>	50,0	-
Кросповидон	-	2,0	1,0	-	1,0	2,0
Лактозы ангидрид	-	-	-	-	44,0	
Кальций стеарат	-	3,0	3,0	<b>5,0</b>	3,0	3,0
Картофельный крахмал	20,0	20,0	20,0	-	-	90,0
Общий вес	450,0	450,0	450,0	<b>450,0</b>	450,0	450,0

В дальнейшем каждую серию в отдельности увлажняли 96 % этиловым спиртом, 2 %, 5 % крахмальным клейстером, 2 %, 3 % гелями МЦ, Na-КМЦ и сахарным сиропом до образования оптимальной влажной массы. Прессуемые массы в виде гранул, приготовленных с использованием крахмального клейстера, гелей МЦ и Na-КМЦ различной концентрации и сахарного сиропа, не дали положительных результатов. В результате

экспериментальных исследований установлено, что использование 96 % этилового спирта в виде связывающего вещества для получения гранул при приготовлении прессуемых масс является оптимальным.

Анализ физико-химических свойств капсул проводился согласно требованиям ГФ XI изд. Результаты проведенного анализа показали, что из шести исследованных составов наиболее удовлетворительные результаты были получены для составов 4 и 6. Однако, учитывая наличие производства МКЦ в Республике Узбекистан, нами выбран состав 4, как наиболее приемлемый в будущем для организации производства капсул «Экустим».

Результаты изучения технологических свойств капсулируемой массы, приготовленной по составу 4 приведены в таблице 10.

Таблица 10

**Технологические характеристики капсулируемой массы «Экустим»**

№	Исследуемые показатели	Ед. изм.	Полученные результаты
1.	Фракционный состав	мкм, %	
	+1500		0,06
	-1500		95,98
	+1000		
	-1000		0,214
	+630		
	-630		0,255
	+500		
	-500		0,712
	+400		
	-400	1,036	
	+315		
	-315	1,809	
	+63		
	-63	0,006	
	+50		
	-50		
2.	Сыпучесть	кг/с 10 <sup>-3</sup>	6,60
3.	Насыпная плотность	кг/м <sup>3</sup>	407
4.	Остаточная влажность	100 °С, %	1,70

Для получения капсул «Экустим» к 35,0 г измельченной субстанции «Экустим» добавляют 9,5 г МКЦ и перемешивают в фарфоровой ступке до однородного состояния. Далее полученную массу увлажняют 96 % этиловым спиртом и пропускают через сито с размером отверстий 0,63 мм. Полученные гранулы высушивают при температуре (45±5) °С в течение 30-45 мин. Высушенные гранулы опудривают 0,5 г кальция стеарата предварительно просеянного через сито с размером отверстий 100 мкм и заполняют в желатиновые пустые капсулы размером «0» по 0,45 г на ручной капсулозаполняющей машине фирмы PharmaChem Industries (Индия). Средняя масса капсул отвечает требованиям ГФ XI.

Для отработки технологии производства капсул «Экустим» в опытно-промышленных условиях ООО «Navkar Group» была создана опытно-промышленная установка, технологическая схема которой приведена на рис 3. На рис.4 приведена аппаратная схема производства капсул «Экустим».

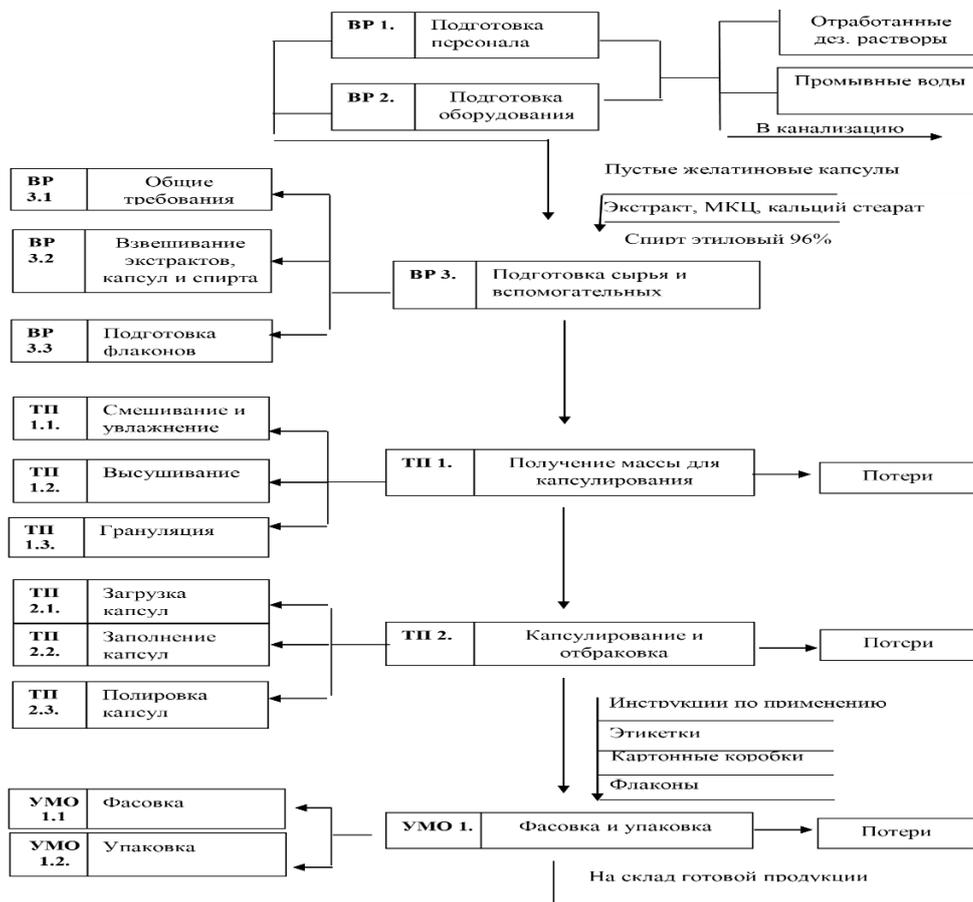


Рис.3. Технологическая схема производства капсул «Экустим»

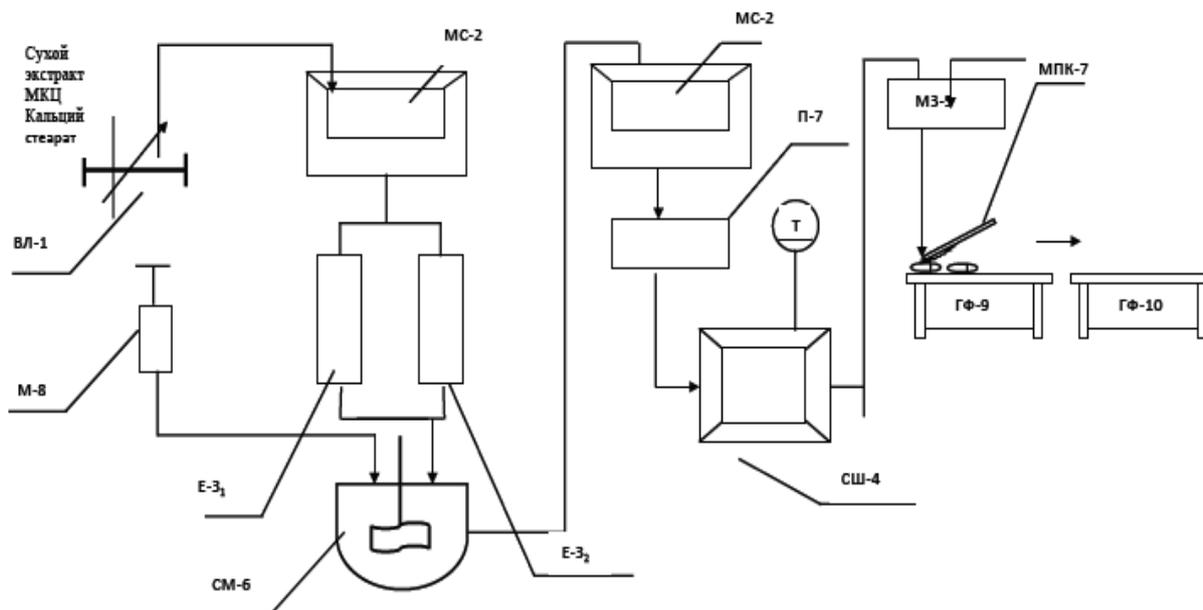


Рис.4. Аппаратурная схема производства капсул «Экустим»

1 - ВЛ - весы лабораторные; 2 - МС - сито; 3 - Е - емкость для просеивания; 4 - СШ - сушильный шкаф; 5 - МЗ - ручная машина для заполнения капсул; 6 - СМ - смеситель; 7 - П - противень; 8 - М - мерник спирта; ГФ-9, 10 – стол.

На основании обработки технологии получения капсул «Экустим» в опытно - промышленных условиях ООО «Navkar Group» составлен опытно – промышленный технологический регламент производства капсул «Экустим»,  
36

принятый к внедрению в производство.

Четвертая глава названа **«Стандартизация субстанции и капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим».** Субстанция препарата «Экустим» представляет собой гигроскопичный порошок коричневого цвета со сладким вкусом и характерным запахом. Соответствие описанию проверяется визуально и органолептически. Установление подлинности препарата проводили качественными реакциями на основные действующие вещества: сумму флавоноидов, дубильных веществ и органических кислот по ГФ XI. Содержание остаточной влаги составляет 3 - 4 %. Количественное определение суммы флавоноидов проводили методом спектрофотометрии, содержание их должно быть не менее 1 %, дубильных веществ не менее - 2 % и органических кислот - не менее 3,5 % установлено методом титрования. Установлен срок годности субстанции «Экустим» не менее 2 лет. На основании проведенных исследований разработан проект ФСП на субстанцию «Экустим».

**Стандартизация капсул «Экустим».** Состав одной капсулы: субстанция препарата «Экустим» - 0,35 г, МКЦ – 0,095 г, кальция стеарат – 0,005 г. Твердые прозрачные желатиновые капсулы размером «0», корпус и крышка желтого или другого цвета. Содержимое капсулы коричневого цвета со специфическим запахом. Установление подлинности капсул проводили аналогично субстанции «Экустим». Средняя масса должна быть в пределах 405 – 495 мг. Распадаемость - в течение 15 мин, растворение должно быть не менее 75 %. Количественное определение проводили по содержанию суммы флавоноидов в одной капсуле, которых должно быть не менее 3,8 мг/капс. Содержание дубильных веществ должно быть не менее 6,3 мг/капс. Срок годности капсул «Экустим» не менее 2 лет. На основании проведенных исследований разработан проект ФСП на капсулы «Экустим» 0,35 г.

Все необходимые материалы по субстанции и капсул диуретического лекарственного средства «Экустим» предоставлены для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Впервые на основе комбинации сухого экстракта 8 видов сырья местных лекарственных растений: травы хвоща полевого, травы эрвы шерстистой, травы янтаря рыхлистого, травы якорцев стелющихся, цветков тысячелистника таволголистного, семян огурцов, кукурузных рылец и корней солодки голой предложено новое диуретическое лекарственное средство «Экустим», защищенное патентом Республики Узбекистан.

2. Определены оптимальные условия и разработана технология получения субстанции препарата «Экустим» путем трехкратной экстракции смеси сырья лекарственных растений водой в соотношении 1:30, 1:15, 1:7 при температуре 80-85 °С в течение 3 ч, дальнейшего концентрирования экстракта до густого состояния и сушки в вакууме при температуре 60-70 °С

до постоянного веса с выходом 19,2 %.

3. Технологии производства субстанции и капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим» апробированы на ООО «Navkar Group» опытно-промышленных установках; на основании полученных результатов разработаны опытно-промышленные технологические регламенты. Данные технологии предложены к внедрению в производство.

4. Проведенные доклинические фармакологические исследования по определению специфической диуретической активности и безопасности препарата «Экустим» показали, что «Экустим» в дозе 150 мг/кг увеличивает диурез по отношению к контролю на 86 %, а по сравнению с официальным мочегонным сбором №2 - на 28 %, также установлено также, что препарат относится к малотоксичным средствам.

5. Предложены методы контроля качества субстанции и капсулированной лекарственной формы препарата «Экустим», а также разработаны проекты фармакопейных статей предприятия и решены практические аспекты предоставления их для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.27.06.2017.FAR.32.01  
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE  
ON CONFERRMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**KHUDAYBERDIEV OLLOQUL ISAQOVICH**

**TECHNOLOGY OF OBTAINING DIURETIC DRUGS «EKUSTIM» ON  
THE BASED OF LOCAL PLANT  
RAW MATERIALS**

**15.00.01 - Technology of drugs**

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

**Tashkent - 2019**

**The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.3. PhD/Far17.**

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page Scientific council to address ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) and information-educational portal "ZiyoNet" at address ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Scientific adviser:</b>	<b>Azizov Umarhon Muhtarovich</b> Doctor of Chemical Sciences, professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Unusova Kholida Mannanovna</b> Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor <b>Khalilov Ravshan Muratdjanovich</b> Doctor of Technical Sciences, senior fellow
<b>Leading organization:</b>	<b>SUE "State center of examination and standardization of drugs, medical items and medical equipment"</b>

Thesis will be defended on "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2019 at \_\_\_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council DSc. 27.06.2017 Far. 32.01 at the Tashkent Pharmaceutical Institute (address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek St., 45. Phone: (99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: [pharmi.@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz)).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number \_\_\_\_\_) at the address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek St., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

The thesis of dissertation is sent "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2019.

(Registry of the distribution protocol № \_\_\_\_\_ dated "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2019)

**I.I. Alimdjanov**

Chairman of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**Yo.S.Karieva**

Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmacy, professor

**F.F.Urmanova**

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmacy, professor

## **INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy dissertation (Phd))**

**The aim of the research** is to develop the composition and technology of obtaining new diuretic drug "Ekustim" on the basis of combination of dry extracts of local medicinal plants.

**The object of the research** is the following medicinal plants raw materials with diuretic activity: herbs of horsetail, erva, camelthorn, tribulus terrestris, flowers of fernleaf yarrow, seeds of cucumber, corn silk, liquorice root and their chemical composition.

**The scientific novelty of the research is as follows:**

for the first time the composition and technology of the drug "Ekstim" were developed on the basis of dry extracts of 8 native medicinal plants with diuretic effect;

specific conditions and rational technologies for obtaining the substance "Ekustim" was developed;

the scientifically-based specific composition and technology of preparation - capsules "Ekustim" were created;

methods of quality control and standardization for substance and capsules of the drug "Ekustim" were developed;

the diuretic activity and safety of the drug "Ekustim" were studied.

**Implementation of research results.** On the basis of scientific results obtained during the development of the composition and the technology of the substance and capsules of drug "Ekustim":

There were taken patent of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan (IAP 05631, 05.07.2018) for diuretic drug "Ekustim". According to results of scientific research the developed diuretic agent provides effective treatment of diseases associated with fluid accumulation in the body;

Projects of pharmacopeial paper of enterprise for substance and capsules of drug "Ekustim" were presented for registration to the State Unitary Enterprise "State center for examination and standardization of drugs, medical items and medical equipment's of Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (letter No. 29 / 01-345 from May 31, 2019, letter No. 8n-3/280 of Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan from October 15, 2018). Approval of this pharmacopeial paper of enterprise will enable to obtain economically effective diuretic drug based on local raw materials;

There were developed in cooperation with experimental-industrial regulations (EIR 42 Uz-03873 / 04610617-1095-2018, OPR 42 Uz-03873 / 04610617-1098-2019) for the substance and capsule of drug "Ekustim" and approved by "Navkar Group" LLC. As a result of the approval of this document the development and registration of normative documents for diuretic drugs in the prescribed manner were provided.

**The structure and volume of dissertation.** The dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion, a list of references and appendix. The volume of dissertation is 114 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Азизов У.М., Хаджиева У.А., Маджитова Д.У., Худойбердиев О.И. Стандартизация сухого экстракта «Уростим» // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2017. -№2, -С. 51-54 (15.00.00., №2).

2. Азизов У.М., Хаджиева У.А., Маджитова Д.У., Худойбердиев О.И. Создание и разработка технологии диуретического средства «Уростим» на основе комбинации местных лекарственных растений // Фармацевтический журнал. -Ташкент, 2017. -№3, -С. 98-102 (15.00.00., №2).

3. Азизов У.М., Хаджиева У.А., Маджитова Д.У., Худойбердиев О.И. Технология получения капсул «Экустим» // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2017. -№4. -С. 58-62 (15.00.00., №2).

4. Hudoyberdiev O.I., Hadzhieva U.A., Madzhitova D.U., Azizov U.V. Working out of the methods of quality control and standardization of the diuretic preparation of «Ekustim» capsules // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences: 2018. №1-2. -P. 3 -7 (02.00.00., №2).

5. Худойбердиев О.И., Азизов У.М. Получение сухого экстракта травы зверобоя - *Hypericum perforatum* L. и изучение его диуретической активности //Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2018. -№ 3. -С. 47-50 (15.00.00., №4).

6. Худойбердиев О.И., Азизов У.М., Туляганов Р.Т. Изучение специфической диуретической активности и безопасности препарата «Экустим» // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2018. -№5. - С 140-145 (15.00.00, №6).

7. Худойбердиев О.И., Азизов У.М. Сравнительное изучение способа экстракции смеси 8-ми лекарственных растений для получения субстанции диуретического препарата «Экустим» // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2018. -№ 4. -С. 68-71 (15.00.00., №2).

8. Худойбердиев О.И., Хаджиева У.А., Турсунова М.Х., Азизов У.М. Изучение хронической токсичности препарата «Экустим» //Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2019. -№ 1. -С. 183-189 (15.00.00., №6).

9. Патент на изобретение РУз IAP 05631 от 05.07.2018 /Диуретическое средство/ Азизов У.М., Хаджиева У.А., Худойбердиев О.И., Маджитова Д.У.

**II бўлим (II часть; part II)**

1. Khudoyberdiev O.I., Azizov U.V. Development of technology for obtaining «Ecustim» capsule // «VESTNIK» of the South – Kazakhstan state pharmaceutical academy Republican scientific journal. - Kazakhstan, 2017. -№ 3(80). -С. 8-10.

2. Худойбердиев О.И., Хаджиева У.А., Маджитова Д.У., Азизов У.М. Получение сухого экстракта из корней солодки голой // Вопросы современной фармацевтической промышленности: корень солодки (технология переработки) и инновационные препараты на его основе.- Ташкент, 2017, 25-26 октября, -С. 13-14.

3. Худойбердиев О.И., Хаджиева У.А. Маджитова Д.У., Азизов У.М. Получение сухого экстракта травы тысячелистника обыкновенного и изучение его диуретической активности // Фармация: наука, образование, инновации и производство. – Ташкент, 2017, 16-17 ноября. -С. 369.

4. Худойбердиев О.И., Хаджиева У.А., Маджитова Д.У., Азизов У.М. Получение капсул «Экустим» //Фармация: наука, образование, инновации и производство: Ташкент 2017, 16-17 ноября. -С.198.

5. Худойбердиев О.И., Хаджиева У.А., Маджитова Д.У., Азизов У.М. Исследование диуретической активности сухого экстракта травы зверобоя – *Hypericum perforatum* L. // Сборник тезисов международной научной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений». Ташкент 2018. 18-20 сентября. С. 142.

6. Худойбердиев О.И., Хаджиева У.А., Маджитова Д.У., Азизов У.М. Изучение условий экстракции смеси растительного сырья при производстве диуретического препарата «Экустим» // Сборник тезисов международной научной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений». Ташкент 2018. 18-20 сентября. -С. 56.

7. Худойбердиев О.И., Турсунова М.Х., Азизов У.М. Фармакологические исследования хронической токсичности препарата «Экустим» // Научно-практическая конференция молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединений». Ташкент 2019. 19 марта. -С. 54.

8. Худойбердиев О.И., Азизов У.М., Хаджиева У.А. Создание диуретического средства на основе наследия Ибн-Сины путем комбинацией сухих экстрактов местных лекарственных растений //П -илмий - амалий конференция «Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар». Тошкент 2019. 25 апрель. -С. 32-35.

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

(08.08.2019 й.)

Бичими 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.  
Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100. Буюртма № 80.

Гувоҳнома reestr № 10-3719  
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.  
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.

