

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

АБДУРАХМАНОВ БАХТИЯР АЛИМОВИЧ

***HYPERICUM SCABRUM, GLYCYRRHIZA GLABRA VA SILYBUM
MARIANUM* ЎСИМЛИКЛАРИДАН ҚУРУҚ ЭКСТРАКТЛАРНИ
ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Абдурахманов Бахтияр Алимович

Hypericum scabrum, *Glycyrrhiza glabra* ва *Silybum marianum*
ўсимликларидан куруқ экстрактларни ишлаб чиқариш
технологияларини ишлаб чиқиш

3

Абдурахманов Бахтияр Алимович

Разработка технологий производства сухих экстрактов из *Hypericum scabrum*, *Glycyrrhiza glabra* и *Silybum marianum*

22

Abdurakhmanov Bakhtiyar Alimovich

Development of technologies for the production of dry extracts from
Hypericum scabrum, *Glycyrrhiza glabra* and *Silybum marianum*

40

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

43

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

АБДУРАХМАНОВ БАХТИЯР АЛИМОВИЧ

***HYPERICUM SCABRUM, GLYCYRRHIZA GLABRA VA SILYBUM
MARIANUM* ЎСИМЛИКЛАРИДАН ҚУРУҚ ЭКСТРАКТЛАРНИ
ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.4.PhD/Т494 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.uzicps.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Сотимов Ғайрат Бахтиёрович техника фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Сагдуллаев Баходир Тахирович техника фанлари доктори Матчанов Алимжон Давлатбаевич кимё фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc. 02.30.01.2020. К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел. 262 59 13, факс (99871) 262 73 48, e-mail: _____).

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел. 262 59 13, факс (99871) 262 73 48)

Диссертация автореферати 2020 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ш.Ш. Сагдуллаев

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

Н.К.Хидирова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.н.,

С.Ф. Арипова

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

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунё миқёсида доривор ўсимликлардан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш ва ишлаб чиқишда янги технологиялардан фойдаланиш ҳамда уларни амалиётга тадбиқ этиш бўйича кўплаб тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Чунки, ўсимлик хом ашёсидан олинган биологик фаол моддалар синтетик дори воситаларига нисбатан инсон организмга зарарли таъсири камлиги, аллергия чақирмаслиги ва энг муҳими табиийлиги учун халқ табobatiда ва тиббиётда турли касалликларни даволашда катта аҳамиятга эгадир.

Жаҳонда доривор ўсимликлардан биологик фаол моддаларни индивидуал ҳолда ажратиш, дори воситалари субстанцияларини олиш, олинган субстанцияларни технологик жараёнларини босқичли назоратини амалга ошириш, биологик фаоллигини аниқлаш ва технологияларини ишлаб чиқиш долзарбдир. Флавоноидлар сақлаган маҳаллий ўсимлик манбалари асосида субстанцияларни ажратиб олишни саноат технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда стандартлаш долзарб мавзулардан ҳисобланади.

Республикамызда маҳаллий доривор ўсимликлар асосида ишлаб чиқилган, сифатли дори-дармон билан таъминлаш мақсадида кенг қамровли чора тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижалар амалга оширилди, жумладан, маҳаллий доривор ўсимликлар асосида юқори самарадор, импорт ўрнини босувчи препаратларни олиш ва уларни ишлаб чиқаришга жорий қилишга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4 йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни яхшилаш» юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада *Glycyrrhiza glabra* ўсимлигининг ер устки қисмидан олинган «Глацембрин» субстанцияси яллиғланишга қарши таъсирга эга ва хориждан импорт қилинадиган «Индометацин» препаратидан кам эмас. *Silybum marianum* ўсимлигидан олинган «Расторопша қуруқ экстракти» субстанцияси, чет элдан импорт қилинадиган генерик бўлган жигарни хомояловчи таъсирга эга «Карсил» препаратининг аналогидир. *Hypericum perforatum* ва *Hypericum scabrum* ўсимликларининг ер устки қисмидан олинган «Далачой қуруқ экстракти» субстанцияси чет элдан импорт қилинадиган тинчлантирувчи таъсирга эга бўлган «Гелариум Гиперикум» препаратининг аналоги ҳисобланади. Шу мунасабат дори воситаларининг хориждан келтирилишини инобатга олиб, ушбу дори воситаларини технологиясини ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқишдаги чиқиндиларидан самарали фойдаланиш, фармацевтика бозорини янги дори турлари билан тўлдиришда муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595- сонли «2016-2020 йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантиришни чора тадбирлари дастури тўғрисида» ги, 2020 йил 10 апрелдаги ПФ-4670-сонли «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд

ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Фармони ва 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистонни ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Президент Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотларнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги.

Мазкур тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маҳаллий ўсимлик турларига мансуб бўлган *Glycyrrhiza* ва *Hypericum* туркумлари юқори миқдорда флавоноидлар сақлагани ва хом ашё захираси саноат миқёсида ишлаб чиқаришга етарли миқдорда бўлганлиги туфайли *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum*, *Hypericum perforatum* ва *Hypericum scabrum* ўсимликларининг ер устки қисмидан флавоноидлар асосида субстанцияларни олиш технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда технологияни чиқиндисиз ва самарали усуллари ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқот ишлари олиб борилган.

Қизилмия илдизининг биологик фаол моддаларни ўрганишда ўз хиссаларини қўшган хорижлик олимлар: Г. А. Толстикова, Т. Г. Толстикова, В. И. Литвиненко, А. С. Аммосова, О. М. Ипатова, С. Б. Денисова.

С. Pereira, L. Barros, А.М. Carvalho, С. Santos-Buelgab, I. Ferreira тарафидан *Silybum marianum* ўсимлиги баргида кислоталар, флавоноидлар ва стеринлар каби биологик фаол бирикмалардан ташкил топганлиги ҳақида тахмин билдирилган.

МДХ мамлакатларида ўсимликлар таркибидан флавоноидларни ажратиш олиш, биологик фаоллигини ўрганиш ва улар асосида дори воситаларини яратиш бўйича илмий тадқиқот ишларини олиб борган олимлар В.А. Куркина, Т.А. Сокольская, А.С. Щекотихина, В.А. Быков, Л.М. Беленовская, Н.С. Быстров, Р.Р. Файзуллина, В.И. Литвиненко, Г.А. Толстикова.

Ўзбекистонда флавоноид сақловчи ўсимлик турларини аниқлаш, индивидуал бирикмаларни ажратиш олиш, кимёвий тузилишини ва биологик фаолигини аниқлаш бўйича илмий тадқиқот ишларига буюк хизматлари қўшилган олимлардан А.М. Нигматуллаев, Э.Х. Батиров, А.П. Юлдашев, В.Н. Сыров, С.Д. Аминов, А.А. Вахабов, А.Н. Набиев, С.М. Юсупова.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-А11-Т195 «*Silybum marianum* ва *Glycyrrhiza glabra* ўсимликларидан флавоноидлар сақлаган янги «Гепасил» ва «Глацембрин» дори воситаларини яратиш» (2012-2014) мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган. 6-КХ-0-18571 «Фармацевтика саноати учун *Hypericum scabrum*, *Tribulus terrestris* ва *Passiflora incarnate* ларнинг

куритилган экстрактлари ва метфармин препарати доривор субстанциясларини ишлаб чиқариш технологияларини яратиш ва амалиётга тадбиқ этиш» (2015-2016) мавзусидаги инновация лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum*, *Hypericum perforatum* ва *Hypericum scabrum* ўсимликларининг ер устки қисми флавоноидлари асосида «Глацембрин», «Пиноцембрин», «Расторопша қурук экстракти» ва «Далачой қурук экстракти» субстанцияларини ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Glycyrrhiza glabra, *Silybum marianum*, *Hypericum perforatum* ва *Hypericum scabrum* ўсимликларидан флавоноидларни ажратиб олишда сувли-спиртли экстракция жараёнининг мақбул шароитларини аниқлаш;

математик режалаштириш усули ёрдамида тозалаш жараёнларини мақбул шароитларини аниқлаш;

«Глацембрин» ва «Расторопша қурук экстракти» субстанцияларни ишлаб чиқаришнинг босқичма босқич назорат қилиш услубларини ишлаб чиқиш;

«Пиноцембрин» стандарти намунасини олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

ишлаб чиқарилган субстанциялар учун меъёрий-техник хужжатлар лойиҳаларини ишлаб чиқиш;

олинган натижалар асосида Ўсимлик моддалари кимёси институти қошидаги Тажриба ишлаб чиқариш корхонасида ушбу ўсимликлардан субстанцияларни олиш технологик тизимини ўрнатиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистонда ўсадиган *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum*, *Hypericum perforatum* ва *Hypericum scabrum* доривор ўсимликларининг ер устки қисмларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг предмети тадқиқот объектларидан флавоноидларни экстракция жараёнлари ёрдамида ажратиб олиш ва тозалаш жараёнларини ўрганиш ва мақбуллаштириш, субстанциялар олиш технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда флавоноидларнинг ажратиб олиш ва тозалаш учун қаттиқ жисм-суюқлик, суюқлик-суюқлик экстракциялаш, колонкали хроматография ва кристаллаш усулларидан фойдаланилди. Олинган субстанцияларни кимёвий хоссаларини аниқлаш учун физик-кимёвий тадқиқот усуллари: юқори самарали суюқлик хроматографияси, ультрабинафша ва инфрақизил спектроскопия қўлланилди. Технологик жараёнларни мақбуллаш учун Бокс-Уильсоннинг тажрибаларни математик режалаштириш усуллари ва лотин квадратлар усулининг 3x3 режаси фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор «Глацембрин» субстанциясини ишлаб чиқариш учун *Glycyrrhiza glabra* ўсимлигининг ер устки қисми хом ашё сифатида танлаб олинган;

40% ли этил спиртида қайта кристаллаш усули ёрдамида стандарт сифатида ишлатиладиган пиноцембрин флавоноидини ажратиб олиш технологияси яратилган;

Silybum marianum ўсимлигининг ер устки қисмидан жигарни ҳимояловчи «Расторопша куруқ экстракти» субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси ишлаб чиқилган;

илк бор *Hypericum perforatum* ва *Hypericum scabrum* ўсимликларининг ер устки қисмидан «Далачой куруқ экстрактини» ишлаб чиқариш технологияси яратилган;

«Расторопша куруқ экстракт» субстанцияси ва «Далачой куруқ экстрактларини» ишлаб чиқаришдаги чиқиндиларидан пектин моддалари ва ўсимликларни ўсишини рағбатлантирувчи фаолликка эга бўлган дори воситаси субстанциясини олиш йўли билан чиқиндиларнинг утилизация усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Расторопша куруқ экстракти» ва «Далачой куруқ экстракт» субстанцияларини саноат миқёсида ишлаб чиқариш технологиялари яратилган;

Ўсимлик моддалари кимёси институти Тажриба ишлаб чиқариш корхонасида «Глацембрин» «Расторопша куруқ экстракт» ва «Далачой куруқ экстракти» субстанциялари олишнинг технологик тизимлари яратилган ва серияли ишлаб чиқарилган;

«Дори воситалари, тиббиёт буюмлари ва тиббиёт жиҳозларини экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» Давлат унитар корхонасида тасдиқлаш учун зарур илмий–техник ҳужжатлардан ВФС лойҳалари: «Ширинамия ўти» ўсимлик хом ашёсига; «Глацембрин» субстанциясига ва «Глацембрин капсулалари 0,3г » тайёр дори шаклига ҳамда «Глацембрин» субстанцияси олишга тажриба саноат регламенти лойиҳаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги уларнинг замонавий физик-кимёвий ва технологик усулларни қўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Олинган натижаларнинг исботи мутахассисларнинг эксперт баҳолари, тадқиқот натижалари амалга оширилиши, уларнинг республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокамаси, натижалар рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши ва патентлар олинishi ҳамда тақлиф қилинаётган технологияни ишлаб чиқаришга тадбиқ қилиниши ва уларнинг меъёрий техник ҳужжатларини тегишли Давлат ташкилотларидан тасдиқлатишда апробациядан ўтганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, *Glycyrrhiza glabra* ўсимлигидан флавоноидлар йиғиндисини (глабринин, пинацембрин, пурнитин) олиш усули ва «Глацембрин» субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси ишлаб чиқилган. Натижада, *Glycyrrhiza glabra* ўсимлигининг ет устки қисмидан комплекс қайта ишлаш жараёнида, ушбу ўсимлик таркибидаги флавоноидлар ва полисахаридлар асосида дори воситаси субстанцияларини ишлаб чиқаришнинг рационал технологияси яратилди. Диссертация иши

натижаларидан Ўзбекистон Республикаси олий ўқув юртларида ўсимликлардан флавоноидлар ва полисахаридларни ажратиб олиш технологияси соҳасида ҳам янги тадқиқотлар олиб боришга асос бўлади.

Тадқиқот натижалари шундан иборатки, флавоноидлар йиғиндисидан иборат бўлган «Глацембрин», «Расторопша куруқ экстракт» ва «Далачой куруқ экстракт» субстанцияларини ишлаб чиқариш учун технологиялар яратилган бўлиб, бу Республика аҳолисини маҳаллий хом ашёдан олинган дори воситаларига бўлган эҳтиёжини қондириш учун хизмат қилади

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Glycyrrhiza glabra* *Silybum marianum* ва *Hypericum perforatum* ўсимликларининг таркибидаги биологик фаол моддалардан дори воситалари субстанцияларини ажратиб олиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган, флавоноидлар йиғиндисини олиш усулига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ IAP 05788. 2019Й.). Натижада фармацевтика саноатида яллиғланишга қарши препарат ишлаб чиқиш имконини берган;

«Расторопша куруқ экстракти» субстанциясига техникавий шартлар ва техникавий йўриқнома тасдиқланган (03535440-023:2016, ТИ 03355440-023:2017). натижада субстанциянинг саноат ишлаб чиқарилиши жигарни химояловчи таъсирга эга «Непрот» дори воситасини (400 мг №60 капсула) ИП «Nobel Pharmsanoat» тамонидан ишлаб чиқариш ва локализация қилиш имконини берган (Фармацевтика саноатини ривожлантириш агентлигининг 2019 йил 24 декабрдаги 25-06/3391 -сон маълумотномаси);

«Далачой куруқ экстракти» субстанциясига техникавий шартлар (Ts 033554400-22:2016) ва техникавий йўриқнома тасдиқланган (ТИ 033554400-22:2017). (Фармацевтика саноатини ривожлантириш агентлигининг 2019 йил 24 декабрдаги 25-06/3390- сон маълумотномаси). Натижада ИП «Nobel Pharmsanoat» «Далачой куруқ экстракти» субстанцияси асосида импорт ўрнини босувчи «Helax» тинчлантирувчи дори воситасини (300 мг №60 та капсула) серияли ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация иши тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та 5 таси маҳаллий журналларда нашр этилган ва 1 та патент олинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертация ҳажми 126 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертация ишининг «**Ўсимлик хом ашёсининг тарқалиши, захираси, флавоноидларни ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олиш усуллари ва уларнинг биологик хусусиятлари**» номли биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича илмий изланишларнинг шарҳи келтирилган бўлиб, *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum* ва *Hypericum perforatum* ўсимликлари, уларнинг флавоноидларининг таркиби ва биологик фаолликлари тўғрисида умумий маълумотларни ўз ичига олади. Шунингдек, флавоноидлар асосидаги яллиғланишга қарши, жигарни ҳимояловчи ва тинчлантирувчи дори воситалари тўғрисида маълумотлар ҳам келтирилган. флавоноидларни ишлаб чиқариш учун доривор ўсимлик хом ашёсини қайта ишлаш технологияларидан мисоллар келтирилган.

Диссертациянинг «***Glycyrrhiza glabra* ўсимлигининг ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисини ажратиб олиш технологиясини ишлаб чиқиш**» номли иккинчи боби «Глацембрин» дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш учун саноат технологиясини ишлаб чиқиш, технологик жараёнларни ўрганишга бағишланган.

Glycyrrhiza glabra ўсимлигининг ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисидан иборат бўлган «Глацембрин» субстанциясини ажратиб олиш технологиясини ишлаб чиқиш учун технологик жараёнлар ўрганилган, флавоноидлар йиғиндисини ўсимлик хом ашёсидан экстракция усули билан флавоноидларни олиш, флавоноидларни чўктириш услубида тозалаш, технологик босқичларда флавоноидларни йўқотишлари ўрганилди.

Glycyrrhiza glabra ўсимлигининг ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисини самарали ажратиб олиш мақсадида эритувчини концентрацияси, хом ашёнинг майдалик даражаси, экстракция жараёнига ҳароратни таъсири ва динамикаси каби омилларнинг кўрсаткичлари ўрганилди (1-жадвал).

1-жадвалда келтирилган натижалар асосида белгиландики, *Glycyrrhiza glabra* ўсимлигини ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисини самарали ажратиб олиш учун экстракцияни майдалик даражаси 2-6 мм бўлган хом ашёни 90% ли этил спиртида, 20°C ҳарорат остида олиб бориш лозим.

Экстракция жараёнининг мақбул шароитини аниқлаш мақсадида Бокс-Уильсон усулида математик режалаштириш амалга оширилди.

Glycyrrhiza glabra ўсимлигидан флавоноидлар йиғиндисини экстракция қилиб олиш параметрлари

Омиллар ва ўлчов бирлиги	Ўрганилган омиллар даражалари	Мақбул шароит
Майдалик даражаси, мм	майдаланмаган.; 2-6; 6-10; 10-14	2-6
Этил спирти, %	50, 60, 70, 80, 90,	90
Ҳарорат, °С	20, 30, 40, 50, 60	20
Экстракциялар сони	1, 2, 3, 4, 5, 6	6
Экстракция вақти, соат		
1	1 - 6	5
2	1 - 4	3
3	1 - 3	2
4	1 - 2	1
5	1 - 1	1

Тўлақонли ахборот олиш мақсадида танланган омиллар белгилаб олинди:

X_1 – этил спиртининг концентрацияси; X_2 – хом ашёнинг майдалик даражаси; X_3 – жараённинг бориш вақти; X_4 – жараён ҳарорати. Режалаштириш кўрсаткичи (Y) сифатида флавоноидлар йиғиндисини биринчи фазалар таъсири вақтидаги йиғиндиси олинди. Тажриба натижаларининг математик таҳлилидан кейинги регрессия тенгламаси қуйидагича кўриниш олди:

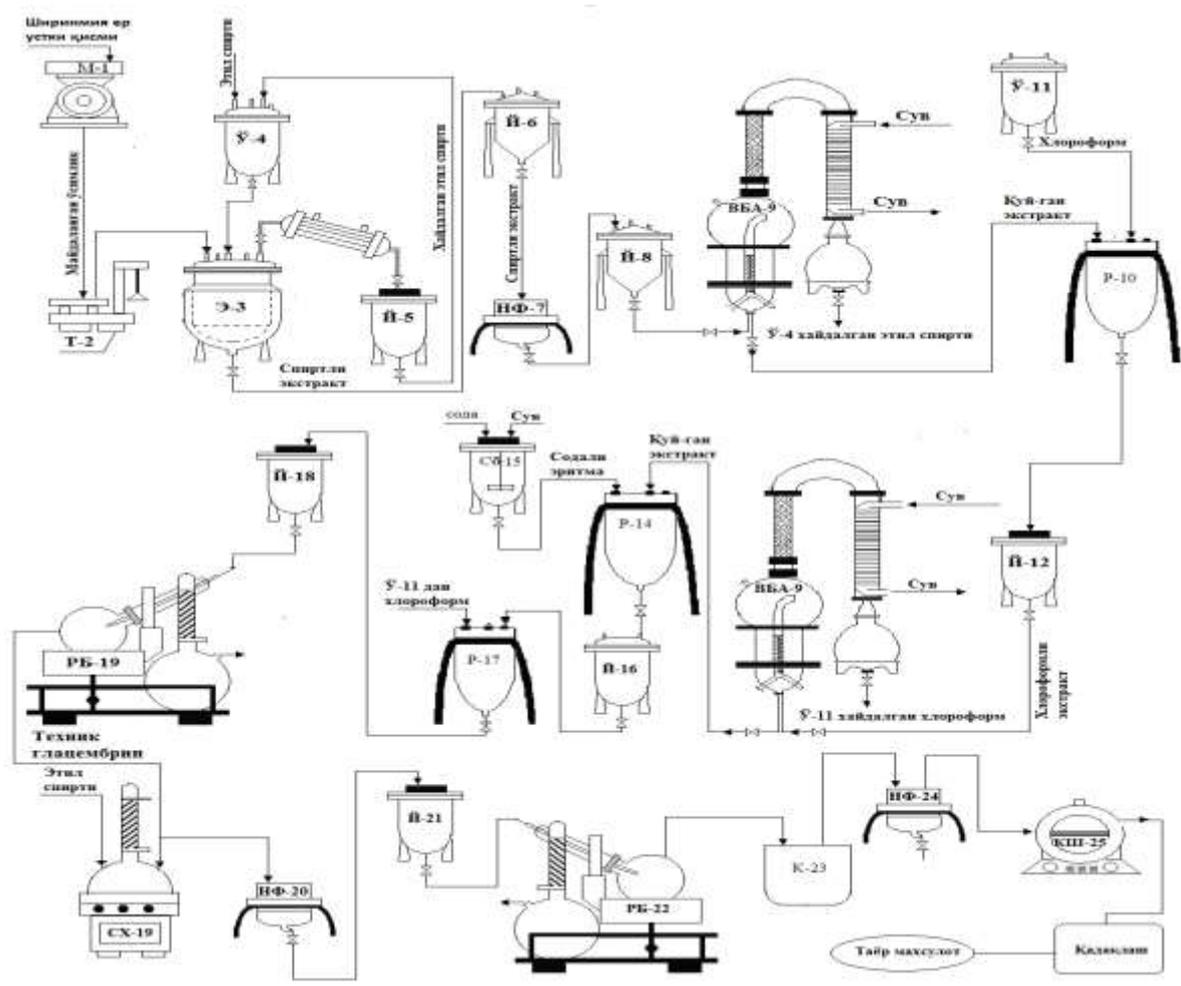
$$Y = 30,993X_0 + 5,006 X_1 + 8,043X_2 + 1,206X_3 + 5,681X_4$$

Омиллар таъсир кучи бўйича қуйидагича кўриниш олди: этил спиртининг концентрацияси > жараённинг бориш вақти > жараён ҳарорати > хом ашёнинг майдалик даражаси.

Экстракция жараёнининг динамикасини ўрганиш шуни кўрсатдики (3-расм), биринчи экстракт қуйиб олиш муддати 5 соат, иккинчиси – 3 соат, учинчиси – 2 соат, тўртинчи ва бешинчилари – 1 соатдан кам бўлмаслиги керак. Беш марта экстракция қилинганда экстракция йиғиндиси 93.2 % ни ташкил қилди. Юқоридагиларни инобатга олиб, *Glycyrrhiza glabra* ўсимлиги ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисининг экстракциясини беш марта амалга ошириш кераклиги аниқланди.

Флавоноидлар йиғиндисини тозалаш ва ажратиб олиш тажриба натижалари шуни кўрсатдики, техник глацембринни 60% ли этил спирти 1:4 нисбатда уч марта қайта чўктирилган мухит энг мақбул деб белгиланди.

Тажрибалар натижалари асосида *Glycyrrhiza glabra* ўсимлиги ер устки қисмидан глацембрин субстанциясини олишнинг рационал технологияси ишлаб чиқилди (расм1).



М-1 – майдалагич; Т-2 – тарози; Э-3 – экстрактор; Ў - 4, 11 – ўлчагич; Й – 5;6;8;12;15;16;18;21 – йиғич; НФ-7, 20, 24 – нутч-фильтр; Р-10,14,17 – реактор; ВБА- 9,13 – вакуум буғлатгич ускунаси; К-23 – кристаллизатор; СХ-19 – сув ҳаммоми; РБ- 22 – роторли буғлаткич; ҚШ-25 – куриткич шкаф.

1-расм. Глацембрин субстанциясини ишлаб чиқариш технологик схемаси

50 кг Ширинмия ўсимлигининг ер устки қисми (Т-2) тарозида тортилади ва экстрактор (Э-3) га жойланади ва ўлчагич (Ў-4) дан 250 л 90% ли этил спирти қуйилади. Флавоноидлар йиғиндисини ажратиб олиш хона шароитида, 6 соат давомида тиндирилган ҳолда, беш марта экстракция қилинади. Олинган спиртли экстракт 150 л, йиғувчи ускунаси (Й-6) га қуйилади. Сўнгра нутч-фильтр (НФ-7) орқали филтриланади ва йиғувчи ускунаси (Й-8) га қуюлади.

Қуюлтирилган 20 л спиртли экстрактнинг вакуум буғлатгич ускунаси (ВБА-9) дан реакторга (Р-10) қуюлади ва 10,0 л сув билан суюлтирилади. Сувли экстракт таркибидаги флавоноидларни олти марта 15 л дан хлороформ билан экстракция қилинади, сўнгра 20-25 л дан вакуум буғлатгич ускунасида (ВБ-13) 50-60 °С ҳароратда, -0,6-0,4 кгс/см² вакуум остида 10 л гача қуюлтирилади.

Қуюлтирилган экстрактни вакуум буғлатгич ускунаси (ВБА-13) дан реакторга (Р-14) қуйилади, сўнгра флавоноидларни 5 л дан 5% ли содали сув билан саккиз марта экстракция қилинади. Олинган флавоноидлар йиғиндисидан иборат бўлган 40 л содали сувни 5% ли сульфат кислота билан рН 7 га келтирилади ва реактор(Р-17) га қуйилади. Сўнгра нейтралли сувдан флавоноидларни 20 л дан уч марта хлороформ билан экстракция қилинади. Барча умулаштирилган хлороформли экстрактлар йиғич ускунаси (Й-18) га йиғилади. Олинган хлороформли экстрактни роторли буғлаткич (РБ-19) ускунасида 50-60 °С ҳароратда, -0,6-0,4 кгс/см² вакуум остида қуюлтирилади.

Колбадаги 1,6 кг техник глацембринга ўлчагич ускунаси (Ў-18) дан 6,4 л 60% этил спиртида қуйилади ва сув ҳаммомида (СХ-19) флавоноидларни эритиш учун 15-20 минут қайнатилади. Спиртли эритмани хона ҳароратида совитилади, филтрланади (НФ-20) ҳамда йиғич ускунаси (Й-21) га қуйилади, ҳосил бўлган чўкма қайтадан колбага солинади ва флавоноидлар эритилиб юқоридаги ёзилган жараён қайтарилади. Барча умумлаштирилган спиртли эритмалар роторли буғлаткич (РБ-22) ускунасида 50-60 °С ҳароратда, -0,6-0,4 кгс/см² вакуум остида 6.4 л (1/3 қисми) қолгунча қуюлтирилади. Қуюк экстрактни кристаллизатор (К-23) га қуйилади, хона ҳароратида совутилади, ҳосил бўлаган чўкмани қағозли нутч-филтрдан (НФ-24) филтрлаб ажратиб олинади. Флавоноидлар йиғиндисидан иборат бўлган чўкмани 100°С ҳароратда, -0,8-0,6 кгс/см² вакуум остида қуритиш шкафи (ҚШ-25) да қуритилади. Қуритилган маҳсулотни майдалаб ва элакдан ўтказилиб, таркибида 86,2% флавоноидлар йиғиндисини сақлаган 1,4 кг миқдоридаги глацембрин субстанцияси олинади.

«Глацембрин» субстанциясининг чиқиш унуми хом ашё оғирлигига нисбатан 2,8% ни, хом ашёдаги флавоноидларни миқдorigа нисбатан эса 75,4% ни ташкил этади.

Диссертациянинг «*Silybum marianum* ўсимлиги ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисини ажратиб олиш технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган учинчи бобида «Расторопша қуруқ экстракти» субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини яратиш юзасидан амалга оширилган ишлар натижалари муҳокама қилинган.

Silybum marianum ўсимлиги ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисини самарали ажратиб олиш мақсадида эритувчи концентрацияси, хом ашёнинг майдалиқ даражаси, экстракция жараёнига ҳароратнинг таъсири ва динамикаси каби омилларнинг кўрсаткичлари аниқланди (2-4 жадвал ва 2-расм).

2-жадвалда келтирилган тажрибалар натижалари шуни кўрсатадики, 50% ли этил спиртида экстракция қилинганда флавоноидлар йиғиндисининг юқори унум билан олинади, шу сабабли кейинги тадқиқотлар учун айнан шу эритувчи танлаб олинди.

2-жадвал

Флавоноидлар унумининг чиқишига эритувчининг таъсири

Этил спиртининг концентрацияси, %	Экстрактив моддаларнинг йиғиндиси, хом ашё оғирлигига нисбатан, %	Флавоноидлар йиғиндисининг чиқиш унуми	
		Хом ашё оғирлигига нисбатан, %	Хом ашёдаги флавоноидларнинг миқдорига нисбатан, %
90%	6,3	0,7195	77,8
80%	8,1	0,7314	79,3
70%	11,1	0,7495	80,5
60%	11,8	0,7605	81,6
50%	12,1	0,8515	84,9
40%	12,5	0,6540	68,4

Тажриба натижалари 3 жадвалда келтирилган бўлиб, флавоноидлар йиғиндисини юқори унум билан ажратиб олиш учун хом ашёнинг майдалик даражаси 2–6 мм мақбул ҳисобланади.

3-жадвал

Флавоноидлар унумининг чиқишига хом ашёнинг майдалик даражасининг таъсири

Майдалик даражаси, мм	Экстрактив моддаларнинг йиғиндиси, хом ашё оғирлигига нисбатан, %	Хом ашё оғирлигига нисбатан, %	Хом ашёдаги флавоноидларни миқдорига нисбатан, %
2 дан кичик	8,6	0,9065	82,2
2–6	8,4	0,8914	81,4
6–10	8,2	0,8862	78,7
10–14	8,1	0,8540	75,5
майдаланмаган	7,9	0,8055	71,9

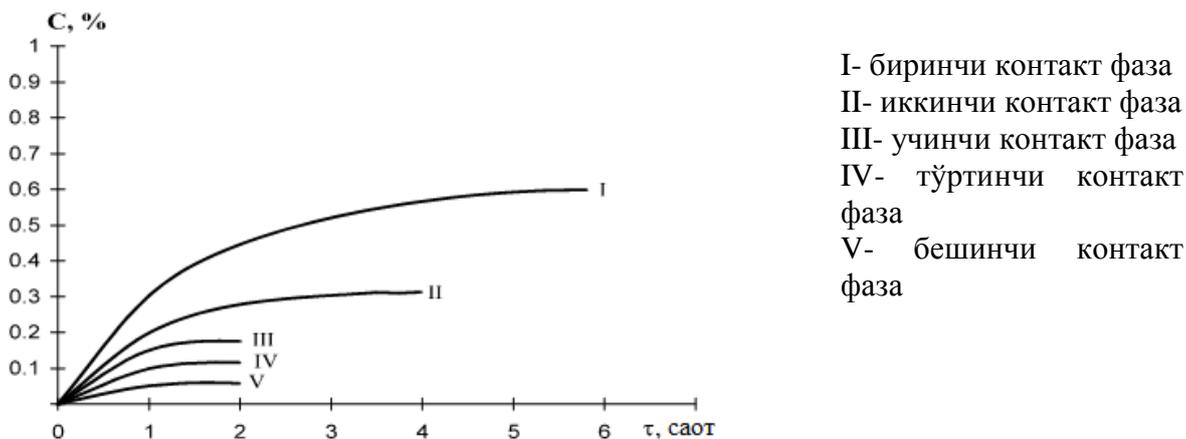
4-жадвалдан кўришиб турибдики хом ашёдан флавоноидлар йиғиндисини ажратиб олиш учун хона ҳароратида экстракция қилиш мақсадга мувофиқ деб топилди.

4-жадвал

Экстракция жараёнига ҳароратнинг таъсири

Ҳарорат, °С	Экстрактив моддаларнинг йиғиндиси, хом ашё оғирлигига нисбатан %	Хом ашё оғирлигига нисбатан, %	Хом ашёдаги флавоноидларни миқдорига нисбатан, %
20	8,2	0,8985	81,9
30	9,1	0,9014	82,1
40	11,2	0,9056	82,2
50	12,8	0,9102	82,4
60	14,6	0,9157	82,5

2-расмдан кўриниб турибдики, ўсимлик хом ашёсини беш марта экстракция қилинганда флавоноидлар йиғиндисини хом ашё таркибидан 92,3 % гача ажратиб олинади, бир вақтни ўзида, биринчи қуйиб олиш муддати 5 соат, иккинчиси 4 соат, 3-чи ва 5-чи қуйиб олишлар эса 2 соатдан кам бўлмаслиги керак.



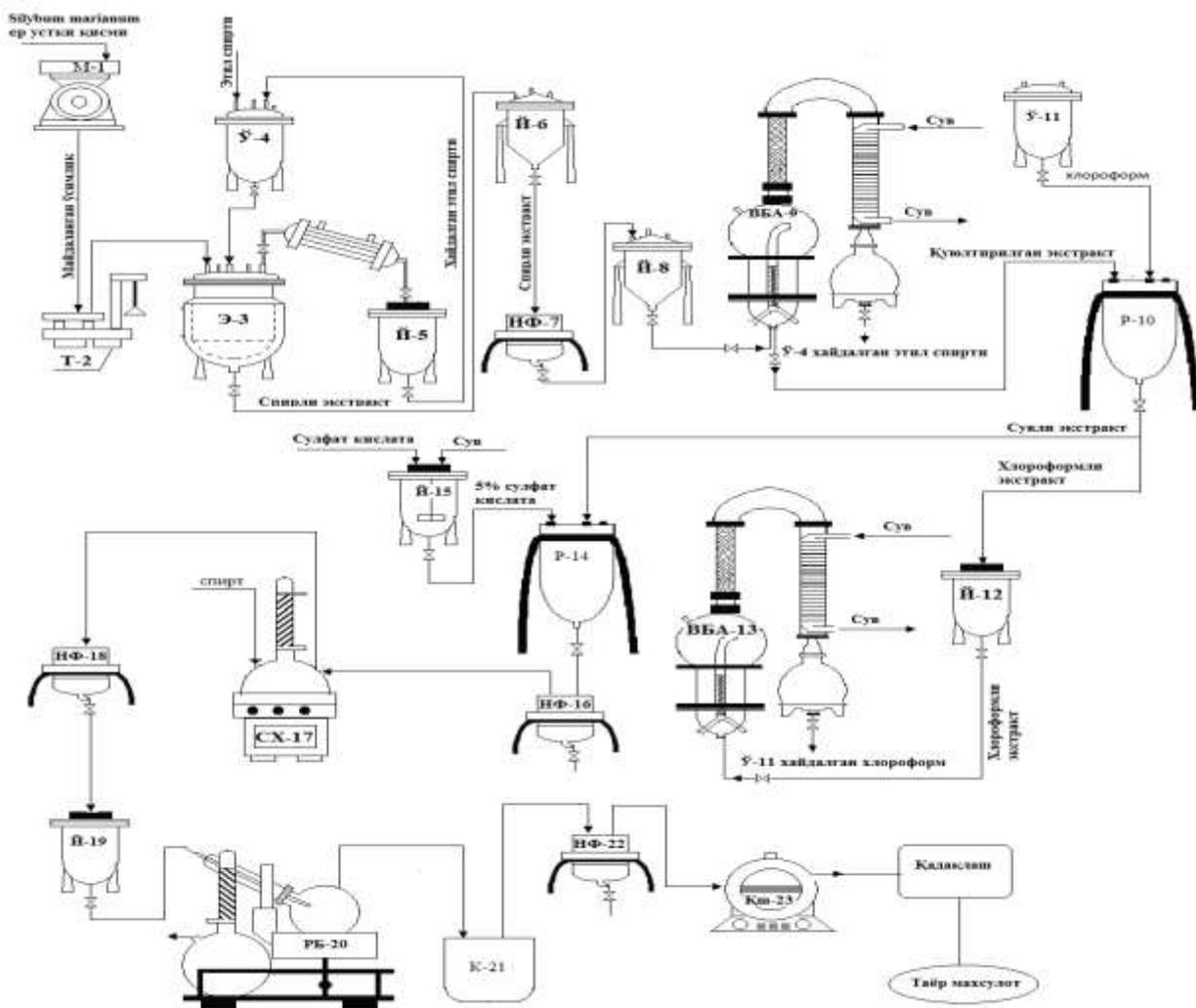
2-расм. Флавоноидлар йиғиндисининг концентрациясининг вақт бўйича ўзгариши

Silybum marianum ўсимлигининг ер устки қисмидан олинган экстрактнинг тозалаш жараёнлари ўрганилди, бунда олинган экстрактни таркибидаги ёт моддаларни хлороформ билан 4 мартадан кам бўлмаган экстракция қилиш зарурлиги аниқланди. Флавоноидлар йиғиндисини (техник маҳсулот) 5% ли сульфат кислота билан чўктирилди.

Техник маҳсулотни 90% ли этил спиртида қайта кристаллаш усули ёрдамида, таркибидаги флавоноидлар йиғиндисини 40% дан кам бўлмаган «Расторопша қуруқ экстракти» субстанцияси ажратиб олинди. Шу билан бирга, «Расторопша қуруқ экстракти» субстанциясининг этил спиртдаги эритмасини 1/3 қисми қолгунча қуюлтириш кераклиги ва хона ҳароратида кристаллизаторда 4 соатдан кам бўлмаган вақтда тиндириб қўйиш лозимлиги аниқланди.

Олиб борилган изланишлар асосида *Silybum marianum* ўсимлигининг ер устки қисмидан «Расторопша қуруқ экстракти» субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилди.

Ушбу технология асосида Ўсимлик моддалар кимёси институти Тажриба ишлаб чиқариш корхонасида ярим саноат ишлаб чиқариш қурилмаси яратилди (3-расм).



М - 1 – майдалагич; Т - 2 – тарози; Р - 3 – экстрактор; Ў - 4, 11 – ўлчагич; Й - 5,6,8,12,15,16,18,21 – йиғгич; НФ - 7, 16, 18, 22 – нутч-фильтр; Р - 10,14, – реактор; ВБА - 9,13 – вакуум буғлатгич ускунаси; РБ - 20 – роторли буғлатгич; К-21 – кристаллизатор; СХ - 17 – сув хаммоми; Қш - 23 – қуриткич шкафи.

3-расм. Ростаропша қуруқ экстракти субстанциясини ишлаб чиқариш технологик схемаси

Майдаланган *Silybum marianum* (Расторопша) ўсимлигининг ер устки қисми 50 кг (Т-2) тарозида тортилади, экстрактор (Р-3) га жойланади, ўлчагич (Ў-4) дан 250 л 50 % ли этил спирти қуйилади. 6 саот давомида тиндириб экстракция қилинади ва худди шу усулда иккинчи, учинчи, тўртинчи ва бешинчи экстрактлар ажратиб олинади. Экстракциядан сўнг, ҳар бир қуйиб олишдаги спиртли экстрактнинг миқдори 150 л дан бўлиб, йиғувчи ускуна (Й-6) га йиғилади, сўнгра нутч-фильтр (НФ-7) орқали филтрланди ва йиғгич ускунаси (Й-8) га қуйилади

Ҳосил бўлган 750 л филтрланган спиртли экстрактни йиғувчи ускунаси (Й-8) дан вакуумли буғлатгич ускунаси (ВБ-13) га 20-25 л да 70-80°C ҳароратда, $-0,8-0,4$ кгс/см² вакуум остида қуюлтирилади.

Қуюлтирилган 15,0 л спиртли экстрактнинг вакуумли буғлатгич ускунаси (ВБ-9) дан реактор (Р-10) га қуюлади.

Кейин экстракт таркибидаги ёт моддалардан тозалаш учун олти марта 15 л дан хлороформ билан экстракция қилинади. Барча хлороформли экстрактлар 90 л йиғувчи ускунаси (Й-12) дан 20-25 л дан вакуумли буғлатгич ускунаси (ВБ-13) да 50-60 °С ҳароратда, $-0,6-0,4$ кгс/см² вакуум остида 5 л гача қуюлтирилади. Хлороформ билан экстракция қилингандан сўнг қолган сувли қисмини реактор (Р-14) га қуйилди, флавоноидларни чўктириш учун 5% ли сульфат кислота йиғувчи ускунаси (Й-15) да таёрланади ва реактор (Р-14) га қуйилади. Бунда чўккан флавоноидларни ажратиб олиш учун нутч-филтрда филтрлаб олинади ва ҳосил бўлган техник маҳсулотни хона ҳароратида қуритилади. Колбадаги техник гепасилга 90 % этил спирти ўлчагич ускунаси (Ў-19) дан қуйилади ва сув ҳаммомида (СХ-17) флавоноидларни эритиш учун 20-25 мин қайнатилади. Спиртли эритмани хона ҳароратида совутилади, чўкмани нутч-филтр (НФ-8) да филтрлаб ажратиб олинади ва спиртли экстрактни йиғувчи ускунаси (Й-19) га қуйилади. Филтрдан ўтмаган чўкмани қайтадан колбага солиб флавоноидларни эритиш учун юқоридаги усул бўйича яна қайтарилади. Барча йиғилган спиртли экстрактларни роторли буғлатгич ускунасида (РБ-20) 60-70°С ҳароратда, $-0,6-0,4$ кгс/см² вакуум остида 1/3 қисми қолгунча қуюлтирилади, сўнгра кристаллизатор (К-21) га қуйилади ҳамда хона ҳароратида совутилади. Бунда чўкма ҳосил бўлади, чўкмани қоғозли нутч-филтрда ажратиб олинади. Ажратиб олинган чўкмани 70-80°С ҳароратда, $-0,8-0,4$ кгс/см² вакуум остида қуритиш шкафи (Қш-23) да қуритилади.

Қуритилган маҳсулотни майдалаб ва элакдан ўтказилиб, таркибида 40 % флавоноидлар йиғиндисини сақлаган 0,85кг миқдоридаги «Расторопша қуруқ экстракти» субстанцияси ажратиб олинади.

«Расторопша қуруқ экстракти» субстанциясининг чиқиш унуми хом ашё оғирлигига нисбатан 1,7%, хом ашёдаги флавоноидларни миқдорига нисбатан эса 75,4% ни ташкил этади.

Диссертациянинг **«*Hypericum scabrum* ва *Hypericum perforatum* ўсимликларининг ер устки қисмидан «Далачой қуруқ экстракти» субстанциясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш»** деб номланган тўртинчи бобда ушбу ўсимликларнинг ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисини ажратиб олиш, экстрактнинг таркибидаги ёт моддалардан тозалаш ва гиперидин флавоноидини ажратиш, далачой қуруқ экстрактни олиш технологик схемаси тавсифи муҳокама қилинган.

Тажриба натижаларига кўра хом ашёнинг таркибидаги гиперидиннинг миқдори хом ашёда сақланишига нисбатан *H. scabrum* – 0,03% ва *H. perforatum* – 0,034%.

Самарали эритувчи танлаш. Тажрибалар бир хил шароитда 1,0 кг дан *H. scabrum* ва *H. perforatum* ўсимликлари ер устки қисмларини беш марта этил спиртининг турли хил концентрацияларида экстракция қилинди. Барча спиртли экстрактлар бирлаштирилди ва таҳлил қилинди (5-жадвал).

H. scabrum ва *H. perforatum* ўсимликларидан гиперицин унумининг чиқишига эритувчининг таъсири

Этил спиртининг концентрацияси, %	Экстракт моддаларнинг унуми, хом ашёнинг оғирлигига нисбатан, %		Гиперициннинг чиқиш унуми хом ашёдаги миқдорига нисбатан, %	
	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>
95%	12,88	13,00	76,60	77,24
90 %	15,23	14,44	81,31	82,05
80 %	17,20	17,54	93,85	94,76
70 %	17,42	17,82	93,42	93,64
60 %	15,82	15,28	79,50	80,25

5-жадвалда берилган натижалар асосида, *H. scabrum* ва *H. perforatum* ўсимликларидан флавоноидларни экстракция қилиб олиш учун 80 % ли этил спиртидаги натижа танланди.

H. scabrum ва *H. perforatum* ўсимликларидан гиперицин унумининг чиқишига хом ашёнинг майдалик даражасининг таъсири

Майдалик даражаси, мм	Экстракт моддаларнинг унуми, хом ашёнинг оғирлигига нисбатан, %		Гиперициннинг чиқиш унуми хом ашёдаги миқдорига нисбатан, %	
	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>
2 дан кичик	15,56	15,08	81,96	81,24
2 – 4	17,58	17,82	96,22	96,86
4 - 6	17,26	17,61	94,73	94,66
6 – 8	17,05	16,46	92,45	92,40
8 – 10	15,56	15,22	88,96	88,25
майдаланмаган	13,92	13,69	82,65	82,33

6-жадвалдаги тажрибалар натижаси шуни кўрсатдики, *H. scabrum* ва *H. perforatum* ўсимликларининг экстракцияси учун 8 мм майдалик жаражасида хом ашёдан 95 % унум билан гиперицин флавоноиди ажратиб олинди.

H. scabrum ва *H. perforatum* ўсимликларидан гиперицини экстракция жараёнига ҳароратнинг таъсири

Ҳарорат, °С	Экстракт моддаларнинг унуми, хом ашёнинг оғирлигига нисбатан, %		Гиперициннинг чиқиш унуми хом ашёда сақланишига нисбатан, %	
	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>
20-30	16,77	16,46	94,22	94,00
30-40	17,50	17,05	94,90	94,56
40-50	19,44	19,28	95,85	95,82
50-60	20,42	20,05	96,38	96,08

7-жадвалдан кўришиб турибдики, ҳароратни ошиши билан флавоноидларни ажратиб олиш бир оз кучайди. Экстракт моддаларнинг

чиқиши кескин ошади, яъни олинган экстрактдан тайёр маҳсулотни сифатини камайтирувчи қўшимча моддалар мавжуд. Шунинг учун *H. scabrum* ва *H. perforatum* ўсимликларидан экстракция усули билан ажратиб олиш учун хона ҳароратини (20-30°C) тавсия этилган.

Экстракция жараёнларини мақбул шароитларини аниқлашда математик режалаштиришнинг Боксу-Уильсон усулидан фойдаланилди.

Ҳар иккала ўсимлик хом ашёси учун ўрганилган омилларнинг ўзгарувчанлик қийматлари оралиғи бир хил танланди, тажрибалар $X_4 = X_1 X_2$ ҳосил қилувчи нисбатлар билан амалга оширилган.

Натижада қуйидаги биринчи даражали регрессия тенгламаси ҳосил бўлди:

$$H. scabrum (1): \quad Y = 34,64 + 3,03 X_1 + 5,12 X_2 + 2,49 X_3 + 3,96 X_4$$

$$H. perforatum (2): \quad Y = 39,16 + 4,12 X_1 + 4,95 X_2 + 1,69 X_3 + 3,51 X_4$$

Ҳисоблаш натижалари дисперсия бир хил эканлигини кўрсатди ($G_{экс} < G_{кр}$):

$$1: 0,6096 < 0,6798$$

$$2: 0,3226 < 0,6798$$

Олинган маълумотлар статистик таҳлил қилишда, олинган модел Фишер критерияси бўйича адекват экани аниқланди ($F_{экс} < F_{таб}$):

$$H. scabrum: 2,55 < 4,5.$$

$$H. perforatum: 2,27 < 4,5$$

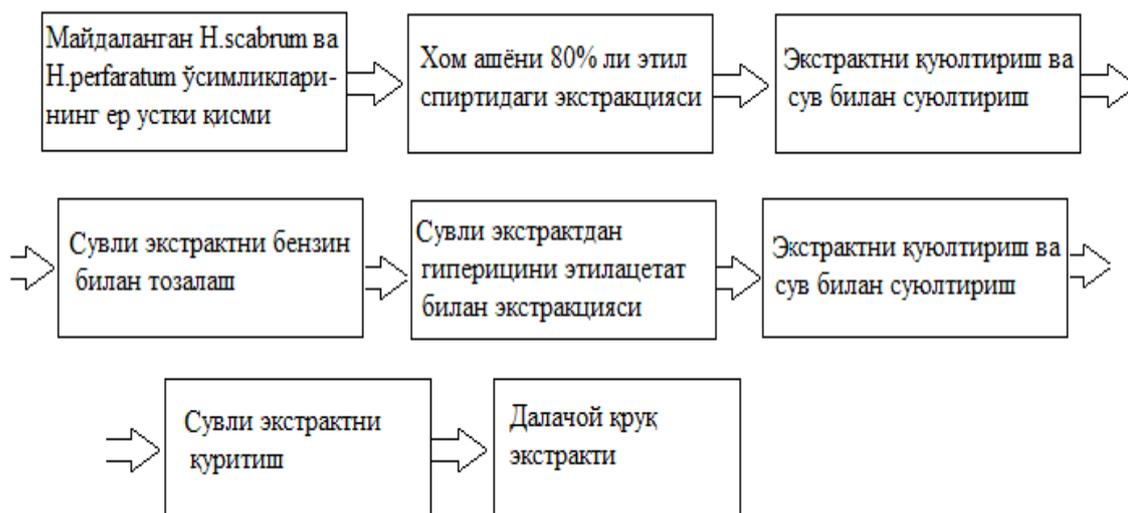
Коэффицентлар қийматдорлиги текширилди $\Delta b_i = 0,045$, шундай қилиб, барча омиллар аҳамиятли эканлиги маълум бўлди.

Экстракция жараёнини оптимизация қилингандан сўнг хом ашёдан гиперицин чиқиш унумининг 8% га ошганлиги маълум бўлди.

Хом ашёдан гиперицинни рационал режимда ажратиб олиш учун *H. scabrum* ва *H. perforatum* ўсимликларини маълум бўлган усулда, экстракция динамикаси ўрганилди.

H. scabrum и *H. perforatum* ўсимликларини 80% ли этил спирти билан камида беш марта экстракция қилиш кераклиги белгиланди. Бундан ташқари, иккала хом ашё учун зарур бўлган тиндириб қўйиш вақти ўрганилди, бунда биринчи фазада – 6 соат, иккинчисида – 5 соат, учинчи ва тўртинчи фазалар – 4 соатдан, бешинчиси эса – 2 соат эканлиги аниқланди.

Юқоридаги олиб борилган тадқиқотларнинг натижаларига асосланиб, *H. scabrum* ва *H. perforatum* ўсимликларидан «Далчой куруқ экстракти» ни ажратиб олишнинг технологиясини ишлаб чиқилди (4-расм).



4-расм. *H. scabrum* и *H. perforatum* ўсимликларидан «Далчой қуруқ экстракти» ни ишлаб чиқариш блок-схемаси

52 кг *H. scabrum* ёки *H. perforatum* ўсимликларининг ер устки қисми майдаланади ва 50 кг майдаланган хом ашё экстракторга жойлаштирилади. Хом ашёга 220,0 л 80% ли этил спирти қуйиб 12 соат давомида экстракция қилинади. Вақт ўтиши билан сув-спиртли 170 л экстракт қуйиб олинади ва филтirlанади.

Экстракторга 180,0 л 80% ли этил спирти қуйилади ва иккинчи, учинчи, тўртинчи ва бешинчи экстракцияси биринчисига ўхшаш тарзда амалга оширилади.

920,0 л филтirlаб олинган сув-спиртли экстракт, вакуум буғлатгич ускунасида қуюлтирилади. Жараён сўнгида вакуум буғлатгич ускунасига 30 л сув қуйилади ва этил спиртини тўлиқ йўқотиш учун қуюлтириш жараёни давом этирилади.

Қуюлтирилган сувли экстракт реакторга қуюлди ва 25 л дан олти марта бензин билан ишлов берилади.

Тозаланган сувли эритмадан флавоноидларни ажратиб олиш учун 15 л дан олти марта этилацетат билан экстракция қилинади.

80 л этилацетатли экстрактни вакуум буғлатгич ускунасида 60 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда қуюлтирилади. Жараён сўнгида вакуум буғлатгич ускунасига 20 л тозаланган сув қуйилади ва этилацетатни тўлиқ йўқотиш учун қуюлтириш жараёни давом этирилади.

Флавоноидлар сақлаган фракцияга таркибидаги қуруқ қолдиқни миқдори 10% бўлгунча тозаланган сув қўшиб суюлтирилади ва аралаштириб, тебранма насос ёрдамида 4 л/с*м³ тезликда эритма назарот қилинган ҳолда сепаиб қуритгич ускунасига етказиб берилади. Бунда сепаиб қуритгич ускунасининг кириш ҳарорати – 160-180°C, чиқишдаги ҳарорати эса 80-90°C бўлиб 0,15 МПа ҳаво босими остида қуритилади.

Олинган қуруқ экстрактлар:

3,2 кг *H. scabrum* ўсимлигидаги – гиперин микдори – 0,29 %;

3,4 кг *H. perforatum* ўсимлигидаги – гиперин микдори – 0,31 %.

Диссертациянинг бешинчи бобида «Глацембрин», «Гепасил» ва «Далачой куруқ экстракти» субстанцияларини ишлаб чиқишдаги чиқиндиларни қайта ишлашга оид маълумотлар келтирилган.

Хулосалар

1. *Glycyrrhiza glabra*, *Hypericum scabrum* ва *H. perforatum* ўсимликлари ер устки қисмидан флавоноидларни экстракция қилиш жараёни ўрганилди. Тажрибалар Боксу-Уильсон усули бўйича математик режалаштирилди ва мақбул шароити ишлаб чиқилди, ушбу усул ўсимлик таркибидан 95% дан кам бўлмаган унум билан флавоноидларни ажратиб олиш билан изоҳланади.

2. Биринчи марта яллиғланишга қарши 80% ли тозаликдаги глацембрин субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси тавсия этилди.

3. Ширинмия ўсимлигининг ер устки қисмидан олинган флавоноидлар йиғиндисини колонкали хроматография ёрдамида ҳамда 40% ли этил спиртида қайта кристаллаш усули билан 99% ли тозалikka эга пиноцембрин стандарти ажратиб олиш технологияси тавсия этилди.

4. *Silybum marianum* ўсимлигининг ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисидан иборат бўлган жигарни ҳимояловчи таъсирга эга гепасил субстанциясини ажратиб олиш технологияси тавсия этилди.

5. Далачой ўсимлигининг маҳаллий икки турининг (*Hypericum scabrum* ва *H. perforatum*) ер устки қисмидан олинган экстрактни бензин ва этилацетат эритувчиларида кетма-кет ишлов берилди ва қуритилди ҳамда бир хил сифат ва кимёвий таркибга эга бўлган «Далачой куруқ экстракти» ни олиш технологияси ишлаб чиқилди.

6. Олинган тажрибалар натижалари асосида глацембрин дори воситасининг субстанциясига ва ўсимлик хом ашёсига Вақтинчалик Фармакопея мақолаларининг лойҳалари ишлаб чиқилди. «Расторопша куруқ экстракти» ва «Далачой куруқ экстракти» субстанциялари техникавий шартлар ва техник йўриқномалари ишлаб чиқилган ҳамда рўйхатдан ўтказилган.

7. «Расторопша куруқ экстракти» ва «Далачой куруқ экстракти» субстанцияларини ишлаб чиқариш чиқиндиларидан пектин моддалари ва ўсимликларнинг ўсишни рағбатлантирувчи фаолликга эга бўлган восита олиш усуллари тавсия этилди.

8. Ўсимлик моддалари кимёси институтнинг Тажриба ишлаб чиқариш корхонасида субстанцияларини ишлаб чиқариш учун технологик тизими ташкиллаштирилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 02/30.01.2020.К/Т.104.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

АБДУРАХМАНОВ БАХТИЯР АЛИМОВИЧ

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ ПРОИЗВОДСТВА СУХИХ
ЭКСТРАКТОВ ИЗ *HYPERICUM SCABRUM*, *GLYCYRRHIZA
GLABRA* И *SILYBUM MARIANUM***

02.00.10 – Биоорганическая химия

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

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2017.4.PhD/T494.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (русском, узбекском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Сотимов Гайрат Бахтиёрович**
доктор технических наук

Официальные оппоненты: **Сагдуллаев Баходир Тахирович**
доктор технических наук

Матчанов Алимжон Давлатбаевич
доктор химических наук

Ведущая организация: **Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт**

Защита состоится «_____» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc. 02.30.01.2020. К/Т.104.01 при Институте химии растительных веществ. (Адрес: 100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел. 262 59 13, факс (99871) 262 73 48, e-mail: plant_inst@icps.org.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № _____). (Адрес: 100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел. 262 59 13, факс (99871) 262 73 48)

Автореферат диссертации разослан: «_____» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2020года).

Ш.Ш.Сагдуллаев
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.т.н., профессор

Н.К.Хидирова
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, к.х.н.

С.Ф.Арипова
Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день во всем мире проводятся многочисленные исследования в области использования новых технологий для выделения и производства биологически активных соединений из лекарственных растений, а также внедрения их в практику. Это связано с тем, что биологически активные вещества по сравнению с синтетическими препаратами обладают меньшим токсичным действием на организм, не вызывают аллергии и, самое главное, натуральны, благодаря чему имеют важное значение при лечении различных заболеваний в народной и официальной медицине.

В мире выделение индивидуальных биологически активных веществ, получение субстанций препаратов из лекарственных растений, поэтапный контроль технологических процессов полученных субстанций, установление биологической активности и разработка технологий производства является актуальным. Разработка промышленной технологии получения субстанций на основе местного сырья, содержащего биологически активные соединения, в том числе и флавоноиды, а также методов стандартизации являются актуальными вопросами.

В Республике приняты широкие меры по обеспечению населения страны высококачественными лекарственными средствами и достигнуты значительные результаты, в том числе по разработке и внедрению в производство высокоэффективных импортозамещающих препаратов на основе местного растительного сырья. Необходимо отметить, что, несмотря на достаточный сырьевой запас растений *Glycyrrhiza glabra L.*, *Silybum marianum L.*, *Hypericum scabrum* и *Hypericum perforatum L.*, препараты противовоспалительного, гепатологического и седативного действия на основе вышеуказанных растений импортируются в республику, и недостаточно покрывают спрос населения. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важнейшие задачи по дальнейшему развитию «фармацевтической промышленности и улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными препаратами и медицинскими изделиями». Препарат «Глацембрин», полученный из надземной части *Glycyrrhiza glabra*, обладает противовоспалительным действием и по своей активности не уступает препарату «Индометацин», который завозится из-за рубежа. Субстанция «Сухой экстракт расторопши», получаемая из надземной части *Silybum marianum*, является генериком импортного гепатозащитного препарата «Карсил». «Сухой экстракт зверобоя», полученный из двух видов *Hypericum perforatum* и *Hypericum scabrum* является аналогом импортного седативного препарата «Гелариум Гиперикум». В связи с этим, разработка технологии производства данных субстанций и эффективное использование отходов их производства имеет важное значение для пополнения фармацевтического рынка новыми видами препаратов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит

выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-2595 от 16 сентября 2016 года «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности республики на 2016-2020гг.», Указе Президента Республики Узбекистан № УП- 4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2021 годах», Указе Президента Республики Узбекистан № УП- 4670 от 10 апреля 2020 года «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы.

Научным исследованиям по поиску местных видов, принадлежащих к родам *Glycyrrhiza* и *Hypericum*, с высоким содержанием флавоноидов, сырьевой запас которых позволит обеспечить промышленное производство, а также разработке технологий получения субстанций на основе флавоноидов из надземных частей *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum*, *Hypericum scabrum* и *Hypericum perforatum*, поиску безотходных и эффективных способов технологии были посвящены научно-исследовательские работы.

Основной вклад в исследования биологически активных веществ корней солодки внесли зарубежные ученые Г.А. Толстикова, Т.Г. Толстикова, В.И. Литвиненко, А.С. Аммосова, О.М. Ипатова, С.Б. Денисова.

C. Pereira, L. Barros, A.M. Carvalho, C. Santos-Buelgab, I. Ferreira предположили о наличии перспективных биологически активных соединений в листьях расторопши пятнистой, в частности, гидроксикоричных кислот, флавоноидов, стероидов.

В странах СНГ исследования, посвященные выделению из растений флавоноидов, изучению их биологической активности и созданию лекарственных средств на их основе, проведены учеными В.А. Куркиной, Т.А. Сокольской, А.С. Щекотихиной, В.А. Быковым, Л.М. Беленовской, Н.С. Быстровым, Р.Р. Файзуллиной, В.И. Литвиненко, Г.А. Толстиковым.

В Узбекистане в исследованиях по выявлению видов флавоноидсодержащих растений, выделению индивидуальных соединений, доказательству их структуры и биологической активности большая заслуга принадлежит А.М. Нигматуллаеву, Э.Х. Батирову, А.П. Юлдашеву, В.Н. Сырову, С.Д. Аминову, А.А. Вахабову, А.Н. Набиеву, С.М. Юсуповой.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена работа.

Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного и инновационных проектов Института химии растительных веществ ФА-А11-Т195 «Создание новых препаратов «Гепасил» и «Глацембрин» на основе

суммы флавоноидов из *Silybum marianum* и *Glycyrrhiza glabra*» (2012-2014), 6-КХ-0-18571 «Разработка технологии производства сухих экстрактов из *Hypericum perforatum*, *Tribulus terrestris*, *Passiflora incarnate* и препарата метфармин и внедрения их в производство» (2015-2016).

Целью исследования является разработка технологий производства субстанций «Глацембрин», «Пиноцембрин», «Сухой экстракт расторопши» и «Сухой экстракт зверобоя» на основе флавоноидов из надземных частей *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum*, *Hypericum perforatum* и *Hypericum scabrum*.

Задачи исследования:

определить оптимальные условия водно-спиртовой экстракции при выделении флавоноидов из надземных частей *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum*, *Hypericum perforatum* и *Hypericum scabrum*;

выявить оптимальные условия процесса очистки с использованием метода математического планирования;

разработать методы постадийного контроля производства субстанций «Сухой экстракт расторопши» и «Глацембрин»;

разработать технологию получения стандартного образца «Пиноцембрина»;

разработать проекты нормативно-технической документации на разработанные субстанции;

на основе полученных результатов смонтировать технологические линии производства разработанных субстанций на опытном производстве Института химии растительных веществ;

В качестве **объекта исследования** использованы надземные части лекарственных растений *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum*, *Hypericum perforatum* и *Hypericum scabrum*, произрастающих в Узбекистане.

Предмет исследования составляют изучение и оптимизация процессов экстракции и очистки флавоноидов из объектов исследований, технологии получения субстанций.

Методы исследования. В диссертации для выделения и очистки флавоноидов применены методы экстракции в системах твердая фаза - жидкость и жидкость-жидкость, колоночной хроматографии и кристаллизации. Для определения химических свойств полученных субстанций применены физико-химические методы исследований: высокоэффективная жидкостная хроматография, ультрафиолетовая и инфракрасная спектроскопия. Для оптимизации технологических процессов применены методы математического планирования эксперимента по Боксу-Уильсону и латинских квадратов типа 3х3.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые надземная часть *Glycyrrhiza glabra* предложена в качестве растительного сырья для получения субстанции препарата «Глацембрин»;

разработана технология получения «Пиноцембрина», используемого в качестве стандарта, включающая метод кристаллизации из 40% спирта

этилового;

разработана технология производства субстанции «Сухой экстракт расторопши» из надземной части *Silybum marianum*, обладающая гепатозащитным действием;

впервые разработана технология получения субстанции «Сухой экстракт зверобоя» из надземных частей *Hypericum perforatum* и *Hypericum scabrum*;

разработаны способы утилизации отходов производства субстанций «Сухой экстракт расторопши» и «Сухой экстракт зверобоя» с получением пектиновых веществ и препарата с ростостимулирующей активностью растений.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

разработаны промышленные технологии производства субстанций «Сухой экстракт расторопши» и «Сухой экстракт зверобоя»;

на опытном производстве Института химии растительных веществ смонтированы технологические линии производства субстанций Глацембрин, «Сухой экстракт расторопши», «Сухой экстракт зверобоя» и налажено их серийное производство;

разработана необходимая нормативно-техническая документация: проекты ВФС на растительное сырье «Трава солодки»; субстанцию «Субстанция Глацембрина» и готовую лекарственную форму «Капсулы Глацембрина 0,3г»; проект опытно-промышленного регламента «Промышленный регламент на производство субстанции глацембрина» для передачи в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», которая находится на стадии утверждения.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с применением современных физико-химических и технологических методов исследований. Подтверждением полученных результатов является практическая реализация результатов исследований, обсуждение результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, публикация результатов исследований в рецензируемых научных изданиях и получение патента. Полученные результаты апробированы при внедрении технологий в производство и утверждении нормативно-технической документации в государственных учреждениях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследований заключается в том, что разработан метод выделения суммы флавоноидов (глабранина, пиноцембрина и пурнетина) из *Glycyrrhiza glabra* и разработана технология получения субстанции «Глацембрина». В результате этого при комплексной переработке надземной части *Glycyrrhiza glabra* создана рациональная технология получения субстанций препаратов на основе флавоноидов и полисахаридов, содержащихся в данном растении. Результаты диссертационной работы также являются основанием для проведения новых

изысканий в области технологии выделения флавоноидов и полисахаридов из растений в высших учебных учреждениях Республики Узбекистан.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что разработаны технологии получения субстанций препарата «Глацембрин», «Сухой экстракт расторопши» и «Сухой экстракт зверобоя» на основе суммы флавоноидов, которые служат удовлетворению потребности населения республики отечественными фитопрепаратами.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по получению субстанций препаратов биологически активных веществ из *Glycyrrhiza glabra* *Silybum marianum* и *Hypericum perforatum*:

получен патент (27.03.2019, № IAP 05788) «Способ получения суммы флавоноидов, обладающей противовоспалительным действием». Результаты научных исследований позволили разработать для медицинской практики препарат противовоспалительного действия;

разработаны технические условия и технологическая инструкция (ТУ 03535440-023: 2016; ТИ 03535440-023: 2017) для субстанции «Сухой экстракт расторопши». Промышленное производство данной субстанции дает возможность локализации препарата «Неprot» (капсулы по 400 мг №60) гепатопротекторного действия, произведенного на ИП «Nobel Pharmsanoat» (справка Агентства по развитию фармацевтической отрасли № 25-06/3391 от 24.12.2019г.);

разработаны технические условия (ТУ 03535440-022:2016) и технологическая инструкция (ТИ 03535440-022:2017) для субстанции «Сухой экстракт зверобоя». В результате на основе субстанции «Сухой экстракт зверобоя» на ИП «Nobel Pharmsanoat» налажен серийный выпуск импортозамещающего препарата «Helax», (капсулы по 300 мг №60), антидепрессивного действия (справка Агентства по развитию фармацевтической отрасли № 25-06/3390 от 24.12.2019г.).

Апробация результатов работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научные работы. Из них 9 научных статей, в том числе 5 в республиканских научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), получен 1 патент на изобретение.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 126 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы «**Распространение, сырьевые запасы, способы выделения флавоноидов из растительного сырья и их биологические свойства**» приведен обзор научных исследований по теме диссертации, включающий общие сведения о растениях *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum* и *Hypericum perforatum*, их флавоноидном составе и биологической активности. Также приведены сведения о препаратах противовоспалительного, гепатопротекторного и антидепрессивного действия на основе флавоноидов. Приведены примеры технологий переработки лекарственного растительного сырья с целью производства флавоноидов.

Вторая глава «Разработка технологии выделения суммы флавоноидов из надземной части *Glycyrrhiza glabra*» обсуждены результаты проведенных научных исследований по разработке промышленной технологии получения субстанции препарата «Глацембрин».

С целью разработки технологии получения суммы флавоноидов глацембрина из надземной части *Glycyrrhiza glabra* были изучены такие технологические процессы, как экстракция суммы флавоноидов из растительного сырья, выделение и очистка флавоноидов методом осаждения, определение потерь флавоноидов по технологическим стадиям.

Для проведения эффективной экстракции были изучены параметры, влияющие на выход суммы флавоноидов из надземной части *Glycyrrhiza glabra*, такие как селективный экстрагент, степень измельченности сырья, температура и динамика процесса (табл. 1). Исходя из результатов, приведенных в табл. 1, установлено, что экстракцию суммы флавоноидов из надземной части *Glycyrrhiza glabra* необходимо проводить 90%-ным этиловым спиртом при температуре 20 °С и степенью помола сырья 2-6 мм.

Дальнейший поиск оптимальных условий ведения процесса проводили методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уильсону.

При этом варьировали следующими факторами: X_1 – концентрация спирта в экстрагенте; X_2 – степень измельчения сырья; X_3 – продолжительность экстракции; X_4 – температура экстракции. Параметром оптимизации (Y) выбрали выход суммы флавоноидов при первом контакте фаз. После обработки экспериментальных данных, получено следующее уравнение регрессии первого порядка:

$$Y = 4,38 + 7,35 X_1 + 0,76 X_2 + 4,46 X_3 + 2,42 X_4$$

По количественному вкладу факторы располагаются так: $X_1 > X_3 > X_4 > X_2$.

Таблица 1

Параметры экстракции суммы флавоноидов из *Glycyrrhiza glabra*

Факторы	Ед. изм.	Изученные уровни факторов	Оптимальные условия
Степень измельчения	мм	Неизм.; 0,5-1; 1-3; 3-5; 5-7; 8-10	5-7
Концентрация этилового спирта	%	70, 80, 90, 95	90
Температура	°С	20, 30, 50, 70	20
Количество сливов		1, 2, 3, 4, 5, 6	5
Время экстрагирования	ч		
1		1 - 6	5
2		1 - 4	3
3		1 - 3	2
4		1 - 2	1
5		1 - 1	1

При определении длительности экстрагирования установлено, что необходимое время настаивания при первом контакте фаз 5 часов, при втором – 3 часа, при третьем – 2 часа, при четвертом и пятом – 1 час. За четыре слива степень извлечения составила 93,2 %, что вполне приемлемо для стадии экстракции. Исходя из этого, рекомендуем пятикратную экстракцию.

Результаты исследования по очистке и выделению суммы флавоноидов показали, что трехкратное переосаждение технического глацембрина 60%-ным этиловым спиртом в соотношении 1:4 при каждом осаждении является оптимальным.

Результаты проведенных исследований позволили разработать рациональную технологию получения глацембрина из надземной части *Glycyrrhiza glabra* (рис. 1).

В экстрактор (Р-3) загружают 50 кг измельченной воздушно-сухой надземной части солодки голой, взвешенной на весах (КП-2), куда из мерника (М-4) заливают 250 л 90%-ного этилового спирта и экстрагируют методом настаивания 6 часов. После экстракции спиртовой экстракт в количестве 150 л сливают в сборник (Сб-6), отфильтровывают через фильтр (Ф-7), заправленный фильтром из сукна, в сборник (Сб-8).

Сгущенный спиртовой экстракт в количестве 20,0 л сливают из вакуум-выпарного аппарата (ВА-9) в реактор (Р-10), где разбавляют 10,0 л воды. Из водного раствора флавоноиды шестикратно экстрагируют хлороформом по 15,0 л. Объединенный хлороформный экстракт в количестве 90 л из сборника (Сб-12) порциями по 20-25 л подают в выпарной аппарат (ВА-13), где концентрируют до 10 л при температуре 50-60 °С, вакууме -0,6-0,4 кгс/см².

В колбу с 1,6 кг технического глацембрина заливают 6,4 л 60% -ного этилового спирта из мерника (М-18) и устанавливают обратный холодильник (ВА-19), после чего флавоноиды растворяют при кипячении в течение 15-20 мин. Спиртовой раствор охлаждают до комнатной температуры, фильтруют (Ф-20) в сборник (Сб-21). Осадок обратно засыпают в колбу и повторяют растворение флавоноидов как описано выше. Объединенные водно-спиртовые растворы флавоноидов обратно порциями подают в роторный испаритель (ВА-22) и упаривают до 6,4 л (1/3 часть) при температуре 60-70 °С, вакууме -0,6-0,4 кгс/см². Густую массу переносят в кристаллизатор (К-23), оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Осадок отделяют на нутч-филт্রে (Ф-24), заправленном фильтровальной бумагой. Полученный осадок, содержащий сумму флавоноидов, переносят на поднос вакуум-сушильного шкафа (Сш-25) и сушат при температуре 100 °С, вакууме -0,8-0,6 кгс/см². После измельчения и просеивания высушенного продукта получают 1,4 кг субстанции «Глацембрина» с содержанием суммы флавоноидов 86,2%.

Выход субстанции «Глацембрина» составляет 2,8% от массы сырья.

Выход флавоноидов 75,4% от содержания в сырье.

В третьей главе «Разработка технологии выделения суммы флавоноидов из надземной части *Silybum marianum*» обсуждены результаты проведенных исследований по разработке промышленной технологии получения субстанции «Сухой экстракт расторопши».

С целью эффективного выделения суммы флавоноидов из надземной части *Silybum marianum* изучены такие факторы, как концентрация растворителя, степень измельченности сырья, влияние температуры на процесс экстракции (табл. 2-3) и динамика извлечения флавоноидов (рис. 2).

Результаты определения (табл. 2) свидетельствуют о том, что при экстракции 50% этиловым спиртом выход суммы флавоноидов наибольший, поэтому для дальнейших исследований выбрали этот экстрагент.

Таблица 2

Влияние экстрагента на выход флавоноидов

Концентрация этилового спирта, %	Сумма экстрактивных веществ к массе сырья, %	Выход суммы флавоноидов	
		к массе сырья, %	от содержания в сырье, %
90%	6,3	0,7195	77,8
80%	8,1	0,7314	79,3
70%	11,1	0,7495	80,5
60%	11,8	0,7605	81,6
50%	12,1	0,8515	84,9
40%	12,5	0,654	68,4

Результаты экспериментов, приведенных в табл. 3, показывают, что для выделения суммы флавоноидов оптимальным является измельченное сырье с размерами частиц 2–6 мм.

Таблица 3

Выход флавоноидов в зависимости от степени измельчения сырья

Размер частиц, мм	Сумма экстрактивных веществ к массе сырья, %	Выход суммы флавоноидов к массе сырья, %	Выход суммы флавоноидов от содержания в сырье, %
Менее 2	8,6	0,9065	82,2
2–6	8,4	0,8914	81,4
6–10	8,2	0,8862	78,7
10–14	8,1	0,8540	75,5
Неизмельченное сырье	7,9	0,8055	71,9

Из табл. 4 видно, что экстракция гепасила из растительного сырья при комнатной температуре является оптимальной.

Таблица 4

Влияние температуры на процесс экстракции

Температура, °С	Сумма экстрактивных веществ, % к массе сырья	Выход суммы флавоноидов к массе сырья, %	Выход суммы флавоноидов, % от содержания в сырье
20	8,2	0,8985	81,9
30	9,1	0,9014	82,1
40	11,2	0,9056	82,2
50	12,8	0,9102	82,4
60	14,6	0,9157	82,5

Из рис. 2 видно, что при пятикратной экстракции растительного сырья можно выделить сумму флавоноидов до 92,3 % от содержания в сырье, при этом время, необходимое для первого контакта фаз должно быть не менее 5 часов, для второго – не менее 4 часов, третьего и пятого – не менее 2 часов.

При изучении процесса очистки экстракта из н/ч *Silybum marianum* установлено, что при 4-кратной экстракции кубового остатка хлороформом извлекается основная часть сопутствующих веществ.

Сумму флавоноидов (технический продукт) получили путем осаждения 5%-ным раствором серной кислоты.

Кристаллизацией технического «Сухой экстракт расторопши» из 90%-ного этилового спирта получили фармакопейный «Сухой экстракт расторопши» с содержанием суммы флавоноидов не менее 40%. При этом установлено, что спиртовой раствор «Сухой экстракт расторопши» необходимо сгущать до 1/3 от первоначального объема и выдерживать в кристаллизаторе при комнатной температуре не менее 4 часов.

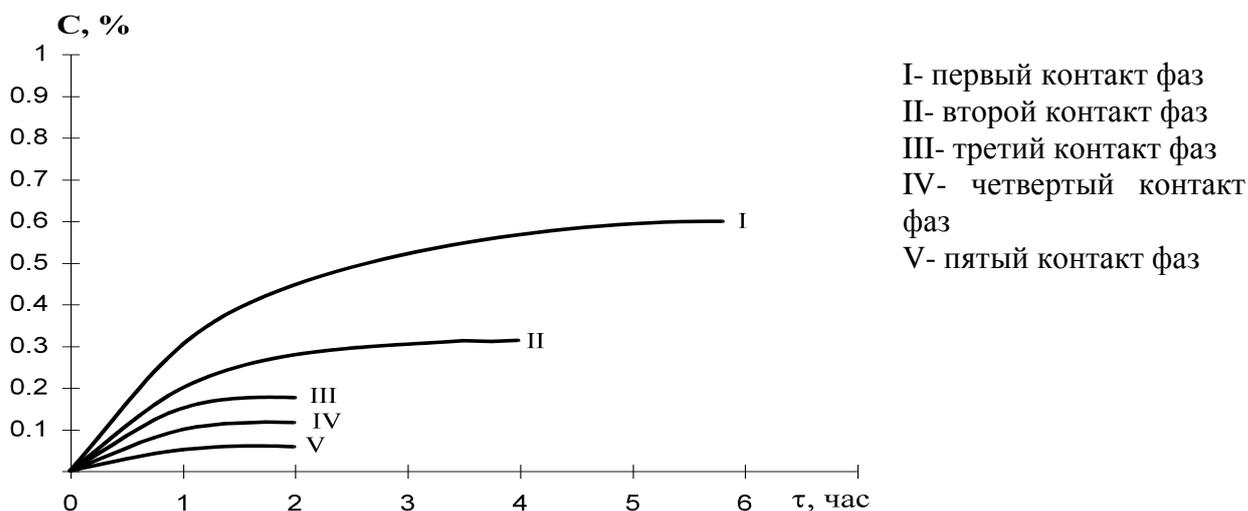


Рис. 2. Изменение концентрации суммы флавоноидов во времени.

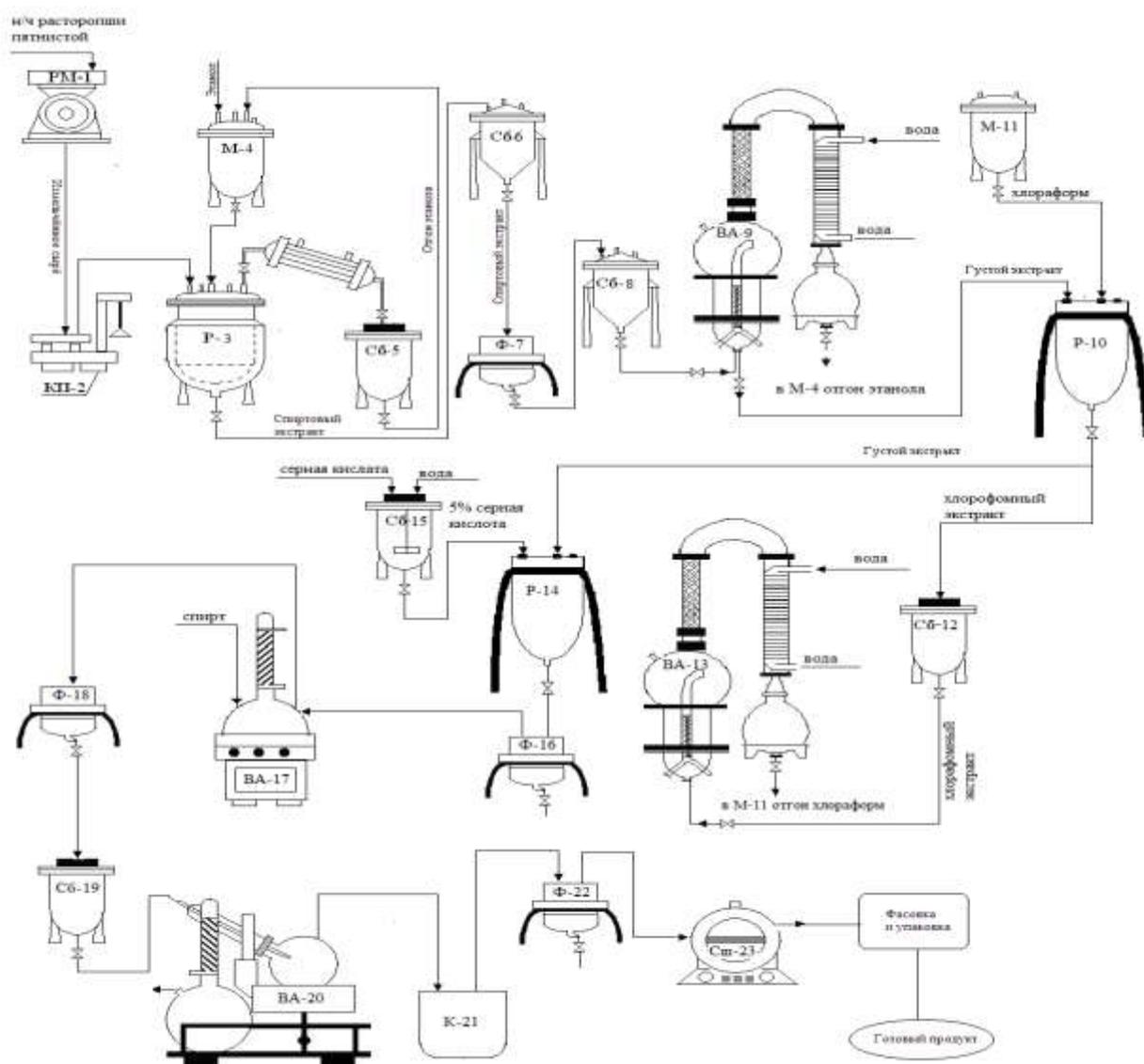
На основе проведенных исследований разработана технология производства субстанции «Сухой экстракт расторопши» из надземной части *Silybum marianum*, на основе которой на базе Опытного производства Института химии растительных веществ создана полупромышленная установка (рис.3).

В экстрактор (Р-3) загружают 50 кг измельченной воздушно-сухой надземной части расторопши пятнистой, взвешенных на весах (КП-2), туда же из мерника (М-4) заливают 250 л 50%-ного этилового спирта. Экстрагируют методом настаивания по 6 часов. После экстракции спиртовый экстракт в количестве 150 л сливают в сборник (Сб-6), который отфильтровывают через нутч фильтр (Ф-7), заправленный фильтром из сукна, в сборник (Сб-8).

В экстрактор (Р-3) заливают из мерника (М-4) 150 л 50%-ного этилового спирта и проводят вторую, третью, четвертую и пятую экстракции аналогично первой. После экстракции, получали каждой сливов в количестве 150 л спиртовый экстракт, сливают в сборник (Сб-6).

Получают 750 л отфильтрованного спиртового экстракта. Объединенный спиртовый экстракт из сборника (Сб-8) порциями по 20-25 л подают в выпарной аппарат (ВА-9), где упаривают при температуре 70 – 80 °С, вакууме - 0,8-0,4 кгс/см².

Сгущенный спиртовый экстракт в количестве 15,0 л сливают из выпарного аппарата (ВА-9) в реактор (Р-10). Водный раствор шестикратно экстрагируют хлороформом по 15,0 л для удаления липофильных и балластных веществ. Объединенный хлороформный экстракт в количестве 90 л из сборника (Сб-12) порциями по 20-25 л подают в выпарной аппарат (ВА-13), где концентрируют до 5 л при температуре 50-60 °С, вакууме - 0,6-0,4 кгс/см². После экстракции хлороформом водную часть сливают в реактор (Р-14), где флавоноиды осаждают 5% раствором серной кислоты, приготовленной в сборнике (Сб-15). После осаждения флавоноиды отделяют на фильтре (Ф-16) и полученный технический продукт сушат на воздухе. В колбу испарителя с



PM-1 – молотковая мельница; КП-2 – весы; P-3 – экстрактор; М-4, 11 – мерник; Сб-5, 6, 8, 12, 15, 16, 18, 21 – сборник; Ф-7, 16, 18, 22 – нутч-фильтр; P-10, 14 – реактор; ВА- 9, 13 – выпарной аппарат; ВА-20 – роторный испаритель; К-21 – кристаллизатор; ВА-17 – водяная баня; Сш-23 – сушильный шкаф.

Рис. 3. Аппаратурная схема получения гепасила

техническим гепасилом заливают 90% -ный этиловый спирт из мерника (М-19) и устанавливают обратный холодильник, после чего флаваноиды растворяют при кипячении в течение 15-20 мин. Спиртовой раствор охлаждают до комнатной температуры, отделяют от осадка на фильтре (Ф-18) и водно-спиртовые растворы сливают в сборник (Сб-19). Осадок, оставшийся на фильтре, обратно засыпают в колбу и повторяют растворение флаваноидов как описано выше. Объединенные водно-спиртовые растворы флаваноидов обратно порциями подают в роторный испаритель (ВА-20) и упаривают до 1/3 части при температуре 60-70 °С, вакууме -0,6-0,4 кгс/см².

Густую массу переносят в кристаллизатор (К-21), оставляют для

охлаждения до комнатной температуры. Осадок отделяют на нутч-филт্রে (Ф-22), заправленном фильтровальной бумагой. Полученный осадок, содержащий сумму флавоноидов, переносят на поднос вакуум-сушильного шкафа (Сш-23) и сушат при температуре 70-80 °С, вакууме -0,8-0,6 кгс/см².

Получают 0,85 кг субстанции «Сухой экстракт расторопши» с содержанием суммы флавоноидов 40%.

Выход субстанции «Сухой экстракт расторопши» составляет 1,7 % от массы сырья, выход флавоноидов – 77,2% от содержания в сырье.

На основе субстанции «Сухой экстракт расторопши» в ИП «Nobel Pharmsanoat» налажено серийное производство препарата «Heprot» (капсулы по 400 мг №60) гепатопротекторного действия.

В четвертой главе «Технология выделения «Сухого экстракта зверобоя» из надземной части *Hypericum scabrum* и *H. perforatum*» обсуждены результаты исследований, посвященные экстракции суммы флавоноидов из надземных частей *H. scabrum* и *H. perforatum*, очистке экстракта от сопутствующих веществ и выделению гиперидина, приведено описание технологической схемы получения «Сухого экстракта зверобоя».

Эксперименты проводили с использованием сырья – травы *H. scabrum* с содержанием гиперидина 0,03% и травы *H. perforatum* – 0,034% к массе сырья.

Выбор селективного экстрагента. Опыты проводили при одинаковых условиях пятикратной обработкой образцов травы *H. scabrum* и *H. perforatum* весом по 1,0 кг этиловым спиртом в различных концентрациях. Объединенные экстракты отфильтровывали и анализировали (табл. 5).

Таблица 5

Влияние экстрагента на выход гиперидина из
H. scabrum и *H. perforatum*

Концентрация этилового спирта	Выход экстрактивных веществ, в % к массе сырья		Выход гиперидина, в % к от содержание в сырье	
	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>
95%	12,88	13,00	76,60	77,24
90 %	15,23	14,44	81,31	82,05
80 %	17,20	17,54	93,85	94,76
70 %	17,42	17,82	93,42	93,64
60 %	15,82	15,28	79,50	80,25

На основании результатов, приведенных в табл. 5, для экстракции флавоноидов из *H. scabrum* и *H. perforatum* в качестве экстрагента выбрали 80%-ный этиловый спирт.

Результаты экспериментов, приведенных в табл. 6, показывают, что при экстракции *H. scabrum* и *H. perforatum* с размерами частиц не более 8 мм можно извлечь гиперидин с выходом не менее 95% от содержания в сырье.

Таблица 6

Влияние степени измельченности сырья на выход гиперидина из
H. scabrum и *H. perforatum*

Степень измельчения, мм	Выход экстрактивных веществ, в % к массе сырья		Выход гиперидина, в % к от содержание в сырье	
	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>
Менее 2	15,56	15,08	81,96	81,24
2-4	17,58	17,82	96,22	96,86
4-6	17,26	17,61	94,73	94,66
6-8	17,05	16,46	92,45	92,40
8-10	15,56	15,22	88,96	88,25
Неизмельч.	13,92	13,69	82,65	82,33

По результатам, приведенным в табл. 7, для экстракции флавоноидов из травы *H. scabrum* и *H. perforatum* рекомендована комнатная температура (20-30 °С).

Таблица 7

Влияние температуры на процесс экстракции гиперидина из
травы *H. scabrum* и *H. perforatum*

Температура, °С	Выход экстрактивных веществ, в % к массе сырья		Выход гиперидина, в % от содержания в сырье	
	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>
20-30	16,77	16,46	94,22	94,00
30-40	17,50	17,05	94,90	94,56
40-50	19,44	19,28	95,85	95,82
50-60	20,42	20,05	96,38	96,08

Дальнейший поиск оптимальных условий ведения процесса проводили методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уильсону.

Интервалы значений варьирования изучаемых факторов для этих видов растительного сырья выбирали одинаковой, эксперименты проводили с генерирующими соотношениями $X_4 = X_1 X_2$.

В результате получили нижеследующие уравнения регрессии первого порядка:

$$\text{для } H. scabrum \text{ (1): } Y = 34,64 + 3,03 X_1 + 5,12 X_2 + 2,49 X_3 + 3,96 X_4$$

$$\text{для } H. perforatum \text{ (2): } Y = 39,16 + 4,12 X_1 + 4,95 X_2 + 1,69 X_3 + 3,51 X_4$$

Результаты расчетов показали, что дисперсия однородна ($G_{\text{экс}} < G_{\text{кр}}$):

$$1: 0,6096 < 0,6798$$

$$2: 0,3226 < 0,6798$$

При статистической обработке полученных данных установили, что полученные модели адекватны по критерию Фишера ($F_{\text{экс}} < F_{\text{таб}}$):

$$H. scabrum: 2,55 < 4,5$$

$$H. perforatum: 2,27 < 4,5$$

При проверке значимости коэффициентов $\Delta b_i = 0,045$, значимыми

оказались все факторы.

После оптимизации процесса экстракции выход гиперина из сырья повысился на 8%.

Для отработки рационального режима извлечения гиперина из сырья исследовали динамику экстракции *H. scabrum* и *H. perforatum* по известной методике. Установлено, что экстракцию *H. scabrum* и *H. perforatum* 80% этиловым спиртом необходимо проводить не менее пяти раз. При этом время, необходимое для настаивания обеих видов сырья при первом контакте фаз, составило 6 часов, при втором – 5 часов, при третьем и четвертом контактах фаз – 4 часа, пятом – 2 часа.

На основании проведенных исследований нами разработана блок-схема производства субстанции «Сухого экстракта зверобоя» из *H. scabrum* и *H. perforatum* (рис. 4).

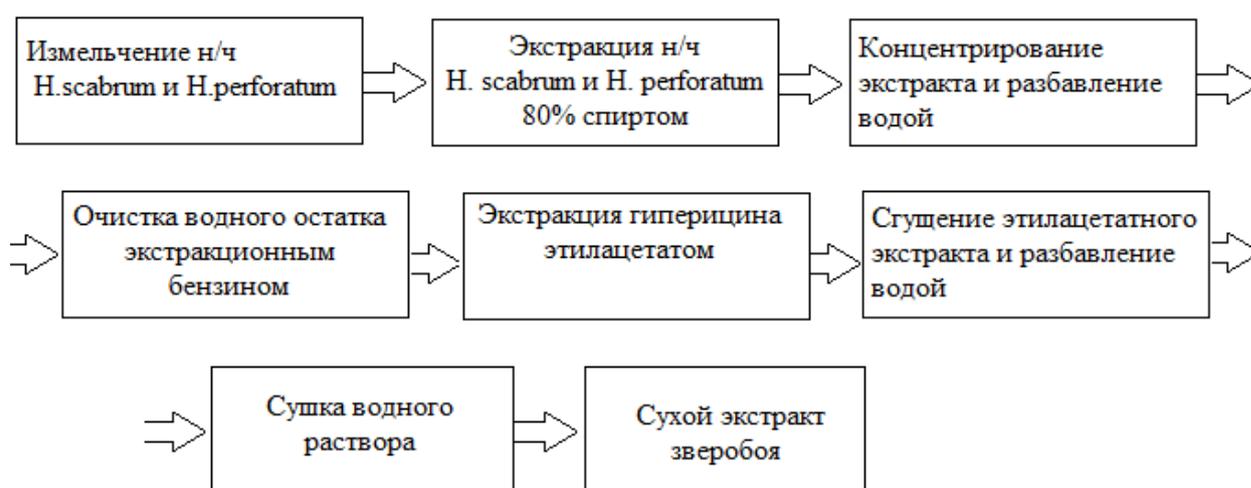


Рис. 4. Блок-схема производства сухого экстракта зверобоя из *H. scabrum* и *H. perforatum*

Воздушно-сухую траву *H. scabrum* или *H. perforatum* взвешивают в количестве 52 кг, измельчают и полученные 50,0 кг измельченного сырья загружают в экстрактор. Сырье экстрагируют 220,0 л 80%-ного этилового спирта в течение 12 часов. По истечении времени настаивания водно-спиртовой экстракт в количестве 170,0 л сливают и отфильтровывают.

В экстрактор заливают 180,0 л 80% этилового спирта и проводят вторую, третью, четвертую и пятую экстракцию аналогично первой.

Получают 920,0 л отфильтрованного водно-спиртового экстракта, который подают порциями в выпарной аппарат для сгущения. В конце процесса в выпарной аппарат подают 30 л воды и продолжают концентрирование до полного удаления спирта.

Водный концентрат загружают в реактор и обрабатывают экстракционным бензином шесть раз по 25,0 л. Из очищенного водного раствора флавоноиды шестикратно извлекают этилацетатом по 15 л.

Этилацетатный экстракт в количестве 80 л порциями подают в выпарной аппарат и концентрируют при температуре не выше 60 °С. В конце процесса в выпарной аппарат подают 20 л воды очищенной и продолжают

процесс до полного удаления этилацетата.

Водный раствор флавоноидов разбавляют водой очищенной до содержания сухого остатка – 10% и, перемешивая, перекачивают с помощью перистальтического насоса с регулируемой подачей раствора в распылительную сушилку со скоростью подачи раствора 4 л/ч*м³; температурой сушильного агента при входе – 160-180 °С, при выходе – 80-90 °С; давлением подачи воздуха 0,15 МПа.

Получают сухие экстракты:

из *H. scabrum* – 3,2 кг с содержанием гиперина – 0,29 %;

из *H. perforatum* – 3,4 кг с содержанием гиперина – 0,31 %.

В пятой главе диссертации приведены данные по утилизации отходов производства субстанций «Глацембрин», «Сухой экстракт расторопши» и «Сухой экстракт зверобоя».

Выводы

1. Изучен процесс экстракции флавоноидов из н/ч *Glycyrrhiza glabra*, *Hypericum scabrum* и *H. perforatum*. Методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уильсону определены условия экстракции, обеспечивающие извлечение флавоноидов из растительного сырья с выходом не менее 95%.

2. Впервые предложена технология производства стабильной по качеству субстанции противовоспалительного действия «Глацембрин» 80%-чистоты.

3. Предложена технология выделения «Пиноцембрина» стандарта чистотой 99% из суммы флавоноидов надземной части солодки голой методом колоночной хроматографии и перекристаллизации из 40%-ного этанола.

4. Предложена технология получения субстанции «Гепасил» гепатозащитного действия на основе суммы флавоноидов из надземной части *Silybum marianum*.

5. Разработана технология производства субстанции «Сухой экстракт зверобоя» из надземной части двух местных видов растения (*Hypericum scabrum* и *H. perforatum*), включающая последовательную обработку сырого экстракта бензином и этилацетатом и сушку, которые обеспечивают получение стабильного по качеству и химическому составу продукта.

6. На основе экспериментальных данных разработаны проекты временных фармакопейных статей на субстанцию и растительное сырье для препарата глацембрин. Разработаны и утверждены технические условия и технологические инструкции на субстанции «Сухой экстракт расторопши» и «Сухой экстракт зверобоя».

7. Предложены способы получения пектиновых веществ и препарата с ростостимулирующей активностью растения из отходов переработки производства субстанций «Сухой экстракт расторопши» и «Сухой экстракт зверобоя».

8. На базе опытного производства Института химии растительных веществ АН РУз организованы технологические линии по производству разработанных субстанций.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 02/30.01.2020.K/T.104.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF
PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

ABDURAKHMANOV BAKHTIYAR ALIMOVICH

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGIES FOR PRODUCTION OF DRY
EXTRACTS FROM HYPERICUM SCABRUM, GLYCYRRHIZA GLABRA
AND SILYBUM MARIANUM**

02.00.10 –Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2020

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.4.PhD/T494

The dissertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Sotimov Gayrat Baxtiyorovich
doctor of science in technical

Official opponents:

Sagdullaev Bakhodir Takhirovich
doctor of science in technics

Matchanov Alimjon Davlatbaevich
doctor of science in chemistry

Leading organization:

**Uzbek Chemical-Pharmaceutical Scientific-
Investigation Institute**

Defense will take place on __ ____ 2020 year __ __ at the meeting of the Scientific council DSc.02.30.01.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77 M.Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru

Dissertation is registered at the Information Resource Centre at the Institute of Chemistry of Plant Substances (registration number _____). (Address: 100170, Tashkent, 77 M.Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48)

Abstract of dissertation is distributed on _____ 2020.
(Protocol at the register No __ dated _____ 2020).

Sh.Sh.Sagdullaev
Chairman of scientific council on award of
scientific degrees, D.T.Sc., professor

N.K.Hidirova
Scientific secretary of scientific council on award of
scientific degrees, C.Ch.Sc.

S.F. Aripova
Chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is to develop the production technologies of the substances “Glacibrin”, “Pinotsembrin”, dry extract of Rastoropsha” and “dry extract of Zveraboy” based on flavonoids from the aerial parts of *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum*, *Hypericum perforatum* and *Hypericum scabrum*.

The object of research work is the aboveground parts of the medicinal plants *Glycyrrhiza glabra*, *Silybum marianum*, *Hypericum perforatum* and *Hypericum scabrum* growing in Uzbekistan.

The scientific novelty of the study is as follows:

the first time the aboveground part of the *Glycyrrhiza glabra* plant was used as a raw material for the production of the substance of “Glatsembrin”;

technology for the isolation of the pinocembrin flavonoid used as a standard using the recrystallization method in 40% ethyl alcohol was developed;

the technology of production of the substance “Rastoropsha dry extract” that protects the liver was developed from the aboveground part of the *Silybum marianum* plant;

the first time the technology of production of “*Dalachoy dry extract*” was developed from the aboveground parts of *Hypericum perforatum* and *Hypericum scabrum* plants;

methods of waste utilization have been developed by obtaining pectin substances and plan-growth promoting drug substances from the waste from the production of “*Rastoropsha dry extract*” and “*Zveraboy dry extracts*”.

Implementation of the results. Based on the results established from the study of development of technologies for production of dry extracts from *Hypericum scabrum*, *Glycyrrhiza glabra* and *Silybum marianum*:

the patent for the invention of the Agency of Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan on the method of obtaining a set of flavonoids with anti-inflammatory effect (27.03.2019, № IAP 05788). The results of scientific research have allowed the development of anti-inflammatory drugs in pharmaceuticals;

the specifications and technical instructions (03535440-023: 2016, TI 03355440-023: 2017) have been developed to the substance “*Rastoropsha dry extract*”. The industrial production of “*Heprot*” drug (400 mg №60 capsules) with a protective effect on the liver based on this substance was developed by IP Nobel Pharmsanoat. (certificate No. 25-06/3391 of the Pharmaceutical Industry Development Agency dated December 24, 2019). This allows localization (Nimani lokalizatsiya qilish imkonini beradi???) Bu yerda lokalizatsiya qilish imkonini beradi deb gap chala qoldirilgan);

Technical conditions (Ts 033554400-22: 2016) and technical instructions (TI 033554400-22: 2017) have been developed to the substance of “*Zveraboy dry extract*” (certificate No. 25-06/3390 of the Pharmaceutical Industry Development Agency dated December 24, 2019). As a result, continuously production of import-substituting Helax (300 mg №60 capsules) sedatives was developed based on IP Nobel Pharmsanoat's “*Dalachoy dry extract*”.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of the introduction, three chapters, conclusion and list of references. The volume of the thesis is 126 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part).

1. Жауынбаева К.С., Рахманбердыева Р.К., Абдурахманов Б.А. Полисахариды из *Silybum marianum* // Химия. природ. соедин. - Ташкент, 2017. - №5. - С.701-703 (02.00.00 №1).
2. Nigmatullaev B.A., Duschanova G.M., Abdurahmonov B.A., Sotimov G.B. Anatomical Structure of Vegetative and Generative Organs of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (Fam. Asteraceae) // American Journal of Plant Sciences, 2018. - № 9. - P.38-43 (03.00.00. №2).
3. Абдурахманов Б.А., Сотимов Г.Б., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Изучение процесса экстракции суммы флавоноидов из наземной части *Glycyrrhiza glabra*. // Кимё ва кимё технология журнали, - Ташкент, 2018 г. № 2. - С. 59-63 (02.00.00 №3).
4. Абдурахманов Б.А., Тураева С.М., Ибрагимов Т.Ф., Халилов Р.М. Технология получения субстанции, обладающей ростостимулирующей активностью растений, из отходов переработки травы *Hypericum perforatum*. // Химия растительного сырья. - Барнаул, 2019. - №2. - С. 281-288. (02.00.00 №30).
5. Миртурсунова И.М., Абдурахманов Б.А., Маматханова М.А., Сотимов Г.Б., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Изучение процесса получения пиноцембрина - стандарта. // Universum: технические науки: электронный журнал, 2019г. - №5(62).- С.34-38 (02.00.00 №2).
6. Абдурахманов Б.А., Маматханова М.А., Сотимов Г.Б., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш., Вахабов А.А., Набиев А., Нигматуллаев А.М. Способ получения суммы флавоноидов, обладающей противовоспалительным действием. Патент на изобретение № IAP 05788, 15.03.2019.

II бўлим (II часть, II part).

7. Абдурахманов Б.А., Маматханова М.А., Нигматуллаев Б.А., Сотимов Г.Б., Халилов Р.М., Маматханов А.У. *Glycyrrhiza glabra* в качестве перспективного сырья для производства препаратов на основе флавоноидов. // Химия растительного сырья. - Барнаул, 2016г. №1. - С. 171-176.(02.00.00 №30).
8. Нигматуллаев Б.А., Османов З., Абдурахманов Б.А. Особенности роста и развития *Silybum marianum* (L.) Gaertn. В условиях Ташкентского оазиса // Фармацевтический журнал. – Ташкент. - 2015. - №2. - С. 16-19.(02.00.00 №2).
9. Нигматуллаев Б.А., Абдурахманов Б.А., Сотимов Г.Б., Рахимова Т. Ведение в культуру *Silybum marianum* в условиях Ташкента. // Фармацевтический Вестник Узбекистана. – Ташкент, 2018. - №1. – С. 38-40. (02.00.00 №5).

10. Шамсувалиева Л.А, Нигматуллаев Б.А, Абдурахманов Б.А, Сотимов Г.Б., Маматханов А.У. Анатомо-морфологическое строение надземных органов *Glycyrrhiza glabra* L. // Узбекский биологический журнал, – Ташкент, 2016г. - №2. - С. 37-41 (03.00.00№5).
11. Технические условия 03535440-022: 2016 «Сухой экстракт зверобоя» Пайзиев И.Б, Ибрагимов Т.И., Халилов Р.М., Махмудова Б.Ш., Юсупова С.М. Ўзстандарт агентлиги 112/005928 сон билан 15.12.2016 йилда давлат рўйхатида олинди.
12. Технологическая инструкция 03535440-022: 2017 «Сухой экстракт зверобоя». Сагдуллаев Ш.Ш., Абдурахманов Б.А., Халилов Р.М., Махмудова Б.Ш., Ибрагимов Т.И.
13. Технические условия 03535440-023:2016 «Сухой экстракт расторопши» Пайзиев И.Б, Ибрагимов Т.И., Сотимов Г.Б., Махмудова Б.Ш., Юсупова С.М. Ўзстандарт агентлиги 112/005940 сон билан 16.12.2016 йилда давлат рўйхатида олинди.
14. Технологическая инструкция 03535440-023: 2017 «Сухой экстракт расторопши» Сагдуллаев Ш.Ш., Абдурахманов Б.А., Сотимов Г.Б., Махмудова Б.Ш., Ибрагимов Т.И.
15. Инструкция по сбору и сушке надземных частей *Hypericum perforatum* и *Hypericum scabrum* // Абдурахманов Б.А., Сотимов Г.Б., Ибрагимов Т.И., Халилов Р.М., Нигматуллаев Б.А., Нигматуллаев А.М. // Ўзбекистан Республикаси Ўрмон хўжалиги қўмитаси “Шифобахш” доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш маркази томонидан келишилган.
16. Инструкция по сбору и сушке надземной части *Glycyrrhiza glabra* // Абдурахманов Б.А., Сотимов Г.Б., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Нигматуллаев Б.А., Нигматуллаев А.М. // Ўзбекистан Республикаси Ўрмон хўжалиги қўмитаси “Шифобахш” доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш маркази томонидан келишилган.
17. Абдурахманов А.Б., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш., Сотимов Г.Б. Изучение параметров процесса экстракции суммы флавоноидов из надземной части *Glycyrrhiza glabra*. // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации». - Ташкент, 2013. – С. 385-387
18. Abdurakhmanov B.A., Mamatkhanova M.A., Sotimov G.B., Mamatkhanov A. U., Khalilov R. M. Quantitative determination of flavonoids in aerial part of *Glycyrrhiza glabra*. // Abstracts of Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 21-23, 2013. Tashkent. P. 90.
19. Nigmatullaev B.A Abdurakhmanov B.A., Sotimov G.B., Nigmatullaev A.M., Resources of plant *Silybum marianum* in Uzbekistan. // Abstracts of Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 21-23, 2013. Tashkent. P. 110.
20. Нигматуллаев Б.А. Сотимов Г.Б., Абдурахманов Б.А., Нигматуллаев А.М. Опыт выращивания *Silybum marianum* (L) Gaerth. в условиях Ташкентского оазиса. // Материалы республиканской конференции,

посвященной 80-летию заслуженного деятеля науки РУз, профессора Пратова У.П. Ташкент-2014г. - С.256-258.

21. Мадрахимова М.И., Абдурахманов Б.А., Сотимов Г.Б., Маматханова М.А., Сагдуллаев Ш.Ш. Разработка технологии таблеток глацембрина. // Материалы конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященных памяти академика С.Ю. Юнусова. Ташкент, 12 марта 2015 г. С. 126

22. Ибрагимов Т.И., Бегимова Д.И., Абдурахманов Б.А., Исмаилова М.Г., Стандартизация лекарственной субстанции на основе *Hypericum scabrum*. // Материалы конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященных памяти академика с.ю. юнусова. Ташкент, 12 марта 2015 г. С. 159.

23. Madрахimova M.I., Sotimov G.B., Abdurakhmonov B.A., Sagdullayev Sh.Sh. Storage conditions of glacembrin tablets. // 11 th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds 1-4 October 2015/ Antalya, Turkey. P.138

24. Abdurakhmanov B.A., Mamatkhanova M.A., Sotimov G.B., Mamatkhanov A.U. Mathematical planning of the extraction process of glacembrin from the raw material. // 11 th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds 1-4 October 2015/ Antalya, Turkey. P.137.

25. Madрахimova M.I., Abdurakhmanov B.A., Sotimov G.B. The development technology of capsule on the basis of substance glacembrin. // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. September 7-8, 2017. Tashkent. Uzbekistan P. 332

26. Абдурахманов Б.А., Сагдуллаев Ш.Ш., Сотимов Г.Б. Хроматографическая очистка пиноцембрина из надземной части *Glycyrrhiza glabra*. // Материалы международной научно-практической конференции “Вопросы современной фармацевтической промышленности корень солодки (технологии переработки) и инновационные препараты на его основе”. 25-26 октябрь. Ташкент, 2017. – С. 28.

27. Абдурахманов Б.А., Сагдуллаев Ш.Ш., Халилов Р.М. Сушка густого экстракта из корней солодки голой // Материалы международной научно-практической конференции “Вопросы современной фармацевтической промышленности корень солодки (технологии переработки) и инновационные препараты на его основе” 25-26 октябри. Ташкент, 2017. – С. 29.

28. Тураева С.М., Абдурахманов Б.А. // Ростостимулирующая активность экстракта из отходов растения *Hypericum perforatum* // Ўзбекистон республикаси фанлар академияси Хоразм маъмун академияси. “Қишлоқ хўжалик экинларнинг ҳосилдорлигини оширишнинг инновацион усуллари” Мавзусидаги республика илмий амалий конференцияси материаллари. 2018 й., 9-10 октябрь. - С. 90-92.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналы» таҳририятида
тахрирдан ўтказилди (15.06.2020)

Муаллиф диссертация ишини шакллантиришда илмий ва амалий ёрдам
бергани учун техника фанлари доктори, профессор Сағдуллаев Шамансур
Шахсаидовичга ўз миннатдорчилигини билдиради.

Босишга рухсат этилди 2020йил.
Қоғоз бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Буюртма №28/17.

Ўзбекистон Республикаси, Фанлар Академияси,
Ўсимлик моддалари кимёси институти матбаа
бўлимида чоп этилди.

Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77 уй.