

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ DSc. 02.30.01.2020.К/Т.104.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ХАЖИБАЕВ ТЕМУРБЕК АТАХАНОВИЧ

***BIDENTIS TRIPARTITAE* VA *TRIBULUS TERRESTRIS*
ЎСИМЛИКЛАРИДАН ҚУРУҚ ЭКСТРАКТЛАРНИ ОЛИШ
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)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Хажобаев Темурбек Атаханович

Bidentis tripartitae ва *Tribulus terrestris* ўсимликларидан курук
экстрактларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш 3

Хажобаев Темурбек Атаханович

Разработка технологий производства сухих экстрактов из *Bidentis tripartitae* и *Tribulus terrestris* 21

Hajibaev Temurbek Atahanovich

Development of producing technology of dry extracts from *Bidentis tripartitae*
and *Tribulus terrestris* 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 42

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ DSc. 02.30.01.2020.К/Т.104.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ХАЖИБАЕВ ТЕМУРБЕК АТАХАНОВИЧ

***BIDENTIS TRIPARTITAE* VA *TRIBULUS TERRESTRIS*
ЎСИМЛИКЛАРИДАН ҚУРУҚ ЭКСТРАКТЛАРНИ ОЛИШ
ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.4. PhD/Т497 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Халилов Равшанжон Муратджанович техника фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Гусакова Светлана Дмитриевна кимё фанлари доктори, профессор Кариева Ёқут Саидкаримовна фармацевтика фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Биоорганик кимё 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: nhidirova@yandex.ru).

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 зарурияти. Ҳозирги вақтда дунёда янги биологик фаол моддалар яратиш ва уларни ишлаб чиқариш учун технологияларни ривожлантириш бўйича кўплаб илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда. Ўсимликларнинг биологик фаол моддаларига қизиқиш бежизга эмас, чунки ўсимликдан ажратиб олинган биологик фаол моддалар синтетик дори воситаларига нисбатан бир қатор авзалликларга эга, улар организмга осон сўрилади, токсиклик ва аллергия хусусиятларга эга эмас, шунингдек организмда тўпланмайди. Шунинг учун янги биологик фаол моддаларни ишлаб чиқаришни амалиётга тадбиқ қилиш фармацевтика саноатида муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда доривор ўсимликлардан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, уларнинг физик-кимёвий ва фармакотоксикологик хусусиятларини ўрганиш, шунингдек стандартланган дори воситаларини яратиш ва амалиётга жорий этиш долзарб муаммолардан биридир. Шу сабабли Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Bidentis tripartitae* (иттиканак) ва *Tribulus terrestris* (темиртикан) ўсимликларини ер устки қисмларидан қуруқ экстрактлар олиш технологияларини ишлаб чиқиш ҳамда уларни стандартлаш фармацевтика саноати ва тиббиёт амалиётида катта илмий-амалий аҳамиятга эга.

Республикамизда маҳаллий ўсимликлардан субстанциялар, экстрактлар ва биологик фаол қўшимчалар олиш бўйича илмий ва амалий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида “фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, юқори сифатли дори воситалари ҳамда тиббиёт буюмлари билан таъминлашни яхшилаш”¹ ривожлантиришнинг энг муҳим вазифалари қилиб белгиланган. Бу борада, жумладан *Bidentis tripartitae* ер устки қисмининг флавоноидлари аллергияга қарши ва полисахаридлари иммунитетни ошириш таъсирига эга эканлиги, *Tribulus terrestris* ер устки қисмининг фуростанол сапонинлари қувватни ошириш ва мушак массасини ошириш хусусиятига эга эканлиги аниқланди. Фармацевтика бозорини янги турдаги дори-дармонлар билан тўлдиришда импорт ўрнини босувчи «Трибулус қуруқ экстракти»ни ишлаб чиқариш катта аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595-сонли «2016-2020 йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида»ги, 2018 йил 11 майдаги ПҚ-3715-сонли «Аллергия касалликларининг профилактикаси, ташхиси ва даволашни тубдан яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари 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

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони

меъёрий-хукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Чет эл олимлари O.N. Pozharitskaya, M. Zagnat, T.V. Oproshanskaja, R.B. Sandu, J. Gudej, M. S. Yun, M. Tomczykowa, M. Wolniak, S. Wei, R. Niu, J.L. Lv, L.B. Zhang, H. B. Корожан, B.M. Косман, H.B. Исайкина, B.Ю. Андреева, Ю.Г. Афанасьева томонидан *Bidentis tripartitae* ўсимлигини фитокимёвий тадқиқотлари олиб борилган, хусусан ўсимликларни тарқалиши, оралиқ ўзгаришлар, ундаги моддаларнинг физик-кимёвий таркиби ва биологик фаоллиги ўрганилган. *Tribulus terrestris* ўсимлигини етакчи хорижий олимлар R. Lasmar, G.F. Gama, R.P. Rastogi, D. Dinchev, E. Bedir, L. P. Kang, I.A. Khan, L. Evstatieva, Xu. Yajuan, Liu Yonghong, M. Hala, J.D. Zhang, Z. Xu, T.H. Христич, Д.А. Гонцарюк, А.С. Романов, Н.Г. Усанов, М.И. Протич томонидан ўрганилиб, тадқиқотлар олиб борилган.

Республикамиздаги олимлар А.А. Суяров, Х.М. Хатамов, Р.К. Рахмонбердиева, Т.Ф. Ибрагимов, Х.М. Комилов, Ю.Р. Мирзаев томонидан *Bidentis tripartitae* ва *Tribulus terrestris* ўсимликларини кимёвий таркиби ҳамда фармакологик фаоллиги ўрганилган.

Аммо, ҳозирги кунда аллергия касалликларни даволаш учун *Bidentis tripartitae* ер устки қисмининг барча таркибий қисмларини ўз ичига олган ва кўп томонлама таъсирга эга бўлган сувли ҳамда спиртли экстрактлари ишлатилади, бу эса унинг фармакологик хусусиятларини аниқ кўрсатиб бермайди. Бундан ташқари, тозаланмаган қуруқ экстрактларнинг мураккаб таркиби етарли даражада фармакологик фаоллик бермайди ва уларни стандартлаш бирмунча мураккаб ҳисобланади. Ҳозирги вақтгача *Bidentis tripartitae* ер устки қисмининг маълум моддалар гуруҳига асосланган фармакологик фаолликка эга бўлган дори воситалари мавжуд эмас. *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан олинадиган қуруқ экстрактни фурустанол сапонинлари 45% дан кам бўлмаслиги асосий омиллардан бўлиб, ушбу кўрсаткичга эришиш маҳсулотни экспорт қилиш имкониятини яратади. Ушбу натижага асосан Европа мамлакатларида, хусусан Англия, Болгария ва бошқа давлатлар эришган. Бундан ташқари мамлакатимизга олиб кирилаётган темиртикан экстракти бу талабга жавоб бермайди. Ўсиш жойига қараб *Tribulus terrestris* ер устки қисмининг кимёвий таркиби ўзгарувчан, шунинг учун бу қуруқ экстрактни олиш технологияси ҳар бир мамлакатда дори воситаларини ишлаб чиқарувчилар томонидан алоҳида ўрганилган ва ошкор этилмаган. Мамлакатимизда *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан олинган фурустанол сапонинлар асосида дори воситалари ишлаб чиқариш бугунги кунга қадар амалга оширилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти ишлари Ўсимлик моддалари кимёси

институтининг 6-КХ-0-18571 «*Tribulus terrestris* ва *Passiflora incarnate* курук экстракти, шунингдек фармацевтика саноати учун медформин препаратини ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб чиқиш» (2014-2015); №6-FA-T007 «Аллергодаф препаратини ишлаб чиқаришни ташкил қилиш ва клиник синовларни ўтказиш» (2016-2017) мавзусидаги инновацион лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Bidentis tripartitae* ўсимлигини флавоноид ва полисахаридлари ҳамда *Tribulus terrestris* ўсимлигини фуруостанол сапонинлари асосида курук экстрактлар ишлаб чиқариш технологияларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот объектларидан флавоноидлар, полисахаридлар ва фуруостанол сапонинлар йиғиндисини экстракцияси жараёнига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш ҳамда экстракция жараёнини мақбул шароитларини аниқлаш;

олинган экстрактларни тозалашнинг мақбул усулларини яратиш;

Bidentis tripartitae ер устки қисмининг флавоноидлари асосида «Аллергодаф» препаратининг субстанцияси бўлган “Иттиканак курук экстракти”ни олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

Bidentis tripartitae ер устки қисмининг полисахаридлари асосида «Иммунокор» препаратининг субстанциясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

Tribulus terrestris ер устки қисмидан камида 45% фуруостанол сапонинларни сақлаган курук экстракт ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб чиқиш;

меъерий-техник ҳужжатларни тузиш ва расмийлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ўсувчи *Bidentis tripartitae* ва *Tribulus terrestris* доривор ўсимликларининг ер устки қисмлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети флавоноидлар, полисахаридлар ва фуруостанол сапонинлар йиғиндисини экстракцияси жараёнини ўрганиш ва мақбуллаштириш ҳамда тадқиқот объектларидан олинган экстрактларни тозалаш ва қуритишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда курук экстрактлар олиш технологияларини ишлаб чиқиш учун қаттиқ – суюқ, суюқ – суюқ турдаги экстракциялар ва турли хил қуритиш усуллари қўлланилган. Технологик босқичлардаги жараёнларни мақбуллаш учун тажрибаларни математик режалаштиришнинг Бокс-Уильсон усули ва 3Х3 режали лотин квадратлар усули қўлланилган. Биологик фаол моддаларнинг унуми, ишлаб чиқаришни назорат қилиш ва ишлаб чиқарилган субстанцияларни стандартлаш юпқа қатламли хроматография ҳамда спектрофотометрия усуллари ёрдамида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Bidentis tripartitae ер устки қисмидан флавоноидлар ва полисахаридларни, шунингдек *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан фуруостанол сапонинларни олишда экстракция жараёнларининг мақбул

шароитлари аниқланган;

илк бор *Bidentis tripartitae* ер устки қисмининг биологик фаол моддалар йиғиндисидан флавоноидлар аллергияга қарши таъсир кўрсатиши ва полисахаридлар эса иммунитетни ошириш таъсирига эга эканлиги исботланган;

Tribulus terrestris ер устки қисмининг фурустанол сапонинларини ёт моддалардан эритувчиларнинг қутблигини ўзгартириб, суюқлик-суюқлик экстракция усули ёрдамида ажратиб олиш жараёнининг динамикасига боғлиқлиги исботланган;

илк бор *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан олинган полисахаридларнинг сувли экстрактини ва *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан олинган фурустанол сапонинларнинг сувли экстрактини ҳар хил қуритиш турлари асосида пуркаб қуритиш ускунасида қуритиш, *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан олинган флавоноидлари учун эса вакуум қуритиш печида қўшимча қўшиб қуритиш усуллари яратилган;

Bidentis tripartitae ер устки қисмини чуқур қайта ишлаб, “Иттиканак қуруқ экстракти” субстанциясидан аллергияга қарши «Аллергодаф» ва “Иммунокор қуруқ экстракти” субстанциясидан иммунитетни ошириш фаоллигига эга «Иммунокор» препаратлари субстанцияларини ишлаб чиқариш технологиялари ишлаб чиқилган;

Tribulus terrestris ер устки қисмидан 45%дан кам бўлмаган фурустанол сапонинлар сақлаган «Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси ишлаб чиқилган (Британия Фармакопеяси талабларига мувофиқ).

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

Ўсимлик моддалари кимёси институтининг «GMP русумидаги Илмий-технологик марказида» «Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини ишлаб чиқариш йўлга қўйилган ва 30 тоннадан ортиқ *Tribulus terrestris* ер устки қисми қайта ишланган;

«Иттиканак қуруқ экстракти» субстанцияси, «Аллергодаф таблеткалари 0,4г» тайёр дори шаклини вақтинча фармакопея мақолалари (ВФМ) расмийлаштириш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий жихозларни экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» давлат унитар корхонасига (ЎЗР ССВ «ДВТБТЖЭСДМ» ДУК) топширилган ва клиник синовларини ўтказишга рухсат олинган;

«Иммунокор қуруқ экстракти» субстанцияси, «Иммунокор таблеткалари 0,2г» тайёр дори шаклини ВФМлари расмийлаштириш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «ДВТБТЖЭСДМ» ДУКга топширилган;

«Темиртикан ўсимлиги» хом ашёси учун ВФМ 42 Уз-3282-2018 ва «Трибулус қуруқ экстракти» субстанцияси учун ВФМ 42Уз-3283-2018 Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «ДВТБТЖЭСДМ» ДУК томонидан тасдиқланган.

«Иттиканак қуруқ экстракти», «Иммунокор қуруқ экстракти» ва «Трибулус қуруқ экстракти» субстанцияларини ишлаб чиқариш

регламентлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Яратилган технологияларнинг ҳаққонийлиги Институтда ташкил этилган “GMP русумидаги Илмий-технологик марказ” тизимларида субстанцияларни серияли ишлаб чиқариш билан исботланган. Субстанция намуналарининг сифати Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «ДВТБТЖЭСДМ» ДУК нинг аккредитациядан ўтган лабораториясида текширилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, *Bidentis tripartitae* ер устки қисмининг флавоноидлари аллергияга қарши фаолликга ва полисахаридлари иммунитетни ошириш фаолликга эга эканлиги тажрибалар асосида исботланди. Диссертация ишида олинган натижалар ва қўлланилган тадқиқот усуллари фитокимё соҳасида ўқитиш ҳамда илмий-тадқиқот ишларини ривожлантиришга асос бўлади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, Ўзбекистон ҳудудида ўсадиган *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан Британия фармакопееси талабларига жавоб берадиган куруқ экстракт олинди. *Tribulus terrestris* ўсимлигини қайта ишлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида «Трибулус куруқ экстракти» субстанциясини экспорт қилиш имкониятини таъминлайди. Тиббиёт амалиётида маҳаллий хом ашё асосида янги аллергияга қарши ва иммунитетни оширувчи дори воситаларининг яратилиши амалий аҳамиятга эга бўлиб, бу маълум даражада Республикамизда дори воситаларини локализация қилиш дастурларини бажарилишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўсимликлардан куруқ экстрактларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Bidentis tripartitae ўсимлигидан флавоноидларни олиш усулига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ IAP 05730, 2018 й.). Натижада аллергик касалликларни даволаш учун янги дори воситасини яратиш имконини берган;

«Трибулус куруқ экстракти» субстанцияси (гувоҳнома, DV/M/02002/02/18, 20.02.2018 й.) ва «Темиртикан ўти» (гувоҳнома, DV/M/02367/12/18, 07.12.2018 й.) доривор ўсимлик хомашёси тиббиёт амалиётида фойдаланиш учун Соғлиқни сақлаш вазирлиги «ДВТБТЖЭСДМ» ДУК томонидан рухсат олинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги «ДВТБТЖЭСДМ» ДУКнинг 2020 йил 7 февралдаги 29/04-0461-сон маълумотномаси). Натижада маҳаллий хомашё асосида қувватни оширувчи дори воситасини тиббиёт амалиётига жорий этиш имконини берган;

«Трибулус куруқ экстракти» субстанциясининг серияли ишлаб чиқарилиши Ўсимлик моддалари кимёси институтининг «GMP русумидаги илмий-технологик маркази» базасида йўлга қўйилган (Фарматцевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг 2019 йил 24 декабрдаги 25-06/3389-сон маълумотномаси). Натижада «Nobel Pharmsanoat» МЧЖ чет эл корхонасида №30 қобикли таблеткалари шаклидаги 11844 та қадок «Талес энерго» дори воситасини ишлаб чиқариш ва экспорт қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 2 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманлар маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан 7 та илмий мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 7 та, жумладан, 1 та халқаро журналда, 1 та ихтирога патент олинган, 2 та вақтинчалик фармакопея мақолалари тасдиқланган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 138 бетни ташкил этган.

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 очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «*Bidentis tripartitae* L. ва *Tribulus terrestris* L., ўсимликларининг кимёвий таркиби ва биологиясини ўрганиш, шунингдек биологик актив моддаларни экстракция қилиш, тозалаш ва қуритиш усуллари муҳокамаси» деб номланган биринчи бобида *Bidentis tripartitae* L. ва *Tribulus terrestris* L. ўсимликлари ҳақида умумий тавсиф, экстракция усуллари, тозалаш ва қуритиш усуллари ҳақида адабиётлардаги маълумотлар келтирилган.

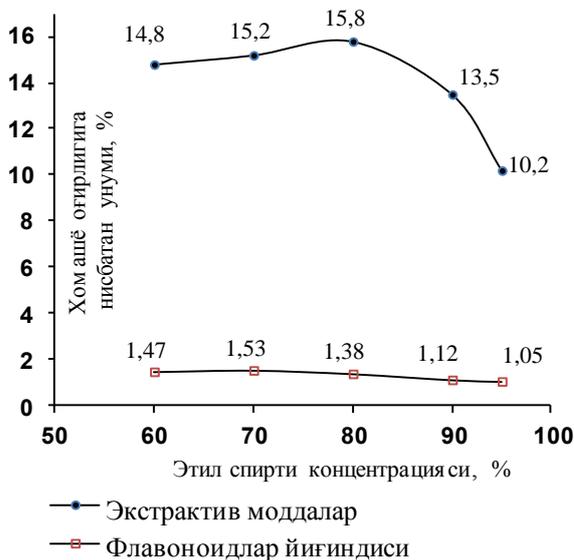
Диссертациянинг «*Bidentis tripartitae* ўсимлигининг флавоноидлари асосида «Иттиканак қуруқ экстракти» субстанциясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган иккинчи бобида «Иттиканак қуруқ экстракти» субстанциясини олиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари муҳокама қилинган.

Аллергодаф – бу антигистамин ва аллергияга қарши препарат бўлиб, *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан олинади. Препаратнинг таъсир қилувчи моддалари лютеолин, бутеин ва ауронлардан иборат флавоноидлар йиғиндиси ҳисобланади. «Иттиканак қуруқ экстракти» субстанцияси таркибидаги флавоноидларнинг умумий миқдори лютеолинга нисбатан 7 % кам бўлмаслиги керак. Тажрибалар учун хом ашё оғирлигига нисбатан 1,7% флавоноидлар йиғиндиси сақлаган ўсимликдан фойдаланилган.

Биз *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан, флавоноидлар йиғиндисини ажратиш олишга таъсир этувчи эритувчи танлаш, хом ашёнинг майдалик даражаси, ҳарорат ва экстракция жараёнини давомийлиги каби омилларни тадқиқот ишларида ўрганиб чиқдик.

Bidentis tripartitae ер устки қисмидан флавоноидларни экстракция қилиш жараёни. 1-расмда келтирилган диаграммада 70% этил спирти бошқа концентрациядаги этил спиртлари билан таққослаганда, флавоноидларни экстракция қилиб олишда устунлиги кўрсатилган.

Хом ашёнинг майдалик даражаси 2 мм дан кичик бўлганда экстракция жараёни тезроқ бўлиши, аммо экстракт хира ва филтрлаш қийинлашиши, хом ашёни майдаламасдан ва майдалик даражаси 6 мм дан катта бўлса экстракция жараёни секин бориши 2-расмда натижалар келтирилган. *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисини ажратиш учун хом ашёни майдалик даражаси 2-6 мм бўлган ўсимликдан фойдаланиш тавсия этилади.



1-расм. Қаттиқ-суяқ тизимдаги экстракция жараёнида этил спирти концентрациясига қараб *Bidentis tripartitae* ер устки қисмининг флавоноидлар йиғиндисини унуми

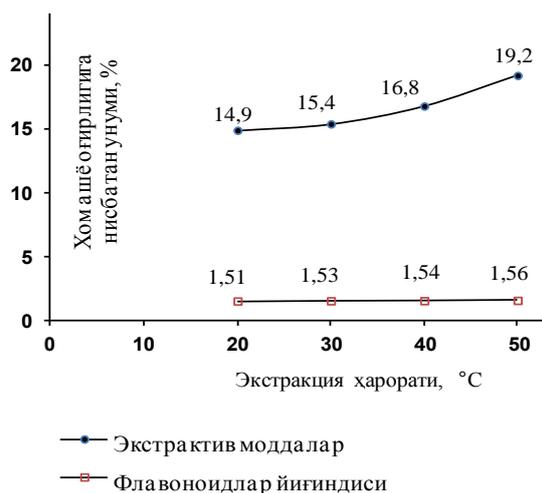


2-расм. *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисини 70% этил спиртида экстракция қилиб олишда хом ашёни майдалик даражасининг унумга боғлиқлиги

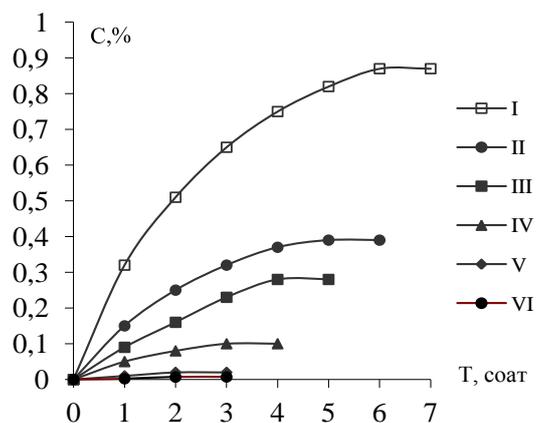
3-расмда келтирилган натижалар шуни кўрсатдики, экстракция жараёнида ҳарорат ошганда, хом ашёдаги флавоноидлар унуми энг юқори бўлади, лекин олинган экстракт таркибида ёт моддалар унуми ҳам кескин ошади. Бу ҳолат эса тозалаш жараёнида флавоноидларни ажратиш олишни қийинлаштиради. Энг мақбули 20-30°C ҳароратда экстракция қилиш деб топилди.

Экстракция жараёнининг динамикаси. 4-расмда келтирилган натижалар асосида фазаларнинг ўзаро таъсирида зарур бўлган тиндириш вақтлари, биринчисида - 6 соат, иккинчисида - 5 соат, учинчисида - 4 соат, тўртинчисида - 3 соат, бешинчи ва олтинчи - 2 соатдан деб белгиланди. Беш марта экстракция қилинганда флавоноидларни унуми 96,4% ташкил қилди.

Экстракция жараёнини мақбуллаштириш. *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан флавоноидларни экстракциясига таъсир қилувчи омилларни баҳолаш учун Бокс - Уильсон усулида математик режалаштириш амалга оширилди. Бунда қуйидаги омиллар танлаб олинди: X_1 - спиртнинг концентрацияси (90, 80, 70%); X_2 - жараённинг бориш вақти (8, 6, 4 соат); X_3 - гидромодул (1:6, 1:5, 1:4); X_4 - хом ашёнинг майдалик даражаси (2, 4, 6 мм).



3-расм *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан флавоноидлар йиғиндисини 70% этил спиртида экстракция қилиб олишда хароратнинг унумга боғлиқлиги



I- биринчи фазалар таъсири, II - иккинчи фазалар таъсири, III – учинчи фазалар таъсири, IV – тўртинчи фазалар таъсири, V - бешинчи фазалар таъсири, VI - олтинчи фазалар таъсири

4-расм. *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан вақт оралиғида флавоноидларнинг чиқиш унуми

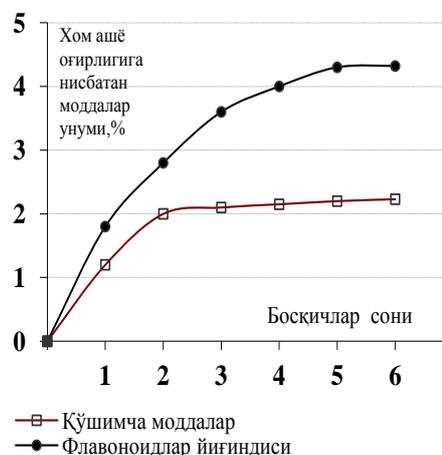
Тажрибаларни 2^{4-1} кўринишдаги омилларнинг $X_4 = X_1X_2$ таъсири остида олиб борилди ва қуйидаги регрессия тенгламаси олинди:

$$Y = 0,5175 + 0,1225 X_1 + 0,11625 X_2 - 0,15 X_3 + 0,17625 X_4$$

Экстрактни тозалаш. Экстрактнинг куб қолдиғини экстракцион бензин билан ишлов берилганда флавоноидлар йиғиндисини унуми энг кам миқдорда эканлиги аниқланди. Этилацетат ва хлороформ ёт моддалар билан бирга флавоноидлар йиғиндисини бир қисмини ҳам ажратиб олади. Флавоноидлар ва ёт моддаларни олиш қобилияти жиҳатидан бутанол қолган эритувчилардан устунлик қилди (5-расм). Сувли экстрактни ёт моддалардан тозалашда экстракцион бензин билан камида икки марта, флавоноидлар йиғиндисини камида беш марта бутанолга экстракция қилиш лозимлиги аниқланди (6-расм).



5-расм. Суюқ-суюқ тизимдаги экстракция жараёнида органик эритувчиларни турига қараб флавоноидлар ва ёт моддаларнинг чиқиш унуми



6-расм. Суюқ-суюқ тизимдаги экстракция жараёнидаги босқичлар сонидан ёт моддалар ва флавоноидларнинг чиқиш унуми

Экстрактни қуритиш. Олинган бутанолли қуюқ экстрактни қуритилганда вақт ўтиши билан тезда нам тортади ва қораяди. Сақлаш вақтида барқарор ва ташқи кўриниши қониқарли субстанция олиш учун қуритиш жараёнини ўрганиб чиқилди.

Олинган бутанолли экстракт $60\pm 5^{\circ}\text{C}$ ҳароратда, $0,6-0,8$ кгс/см² вакуумда “ШСВ-45К” (Россия) вакуум қуритиш шкафида ва $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ ҳароратда “ИКС-2М” (Россия) инфрақизил нурли қуритгичда қуритилди. Тажирибалар шуни кўрсатдики, қўшимчаларсиз қуритиш жараёни узоқ вақт давом этади ва қуритилган массани қуритгичнинг патниси юзасидан ажратиш қийин. Бундан ташқари, ҳосил бўлган масса тезда нам тортиш хусусиятига эга. Тажириба натижалари шуни кўрсатдики, вакуум қуритиш шкафида қуритилган экстракт таркибида флавоноидлар миқдори 21%, инфрақизил нурли қуритгичдаги экстрактда эса – 18%. Бу инфрақизил нурлантириш флавоноидларни парчаланишини англатади. Шунинг учун *Bidentis tripartitae* ер устки қисмини флавоноидларини йиғиндисини вакуумли қуритиш шкафида қуритиш таклиф этилди.

Флавоноидларни қуритишда қўшимча қўшиб қуритиш жараёни тезлаштиради ва олинган қуруқ экстрактни нам тортиш хусусиятини камайтиришга имкон беради. Шунинг учун, *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан олинадиган қуруқ экстрактга қўшимча қўшиб қуритишга, яъни крахмал ёки микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) каби қўшимча моддаларни қўшиш яхши натижа берди (1-жадвал).

1-жадвал

Bidentis tripartitae ер устки қисмини флавоноидларини қуритиш учун қўшимча танлаш

Қўшимча моддага сувли экстрактнинг қуруқ қолдиғини нисбати	Қуруқ экстрактдаги флавоноидларнинг миқдори, %	Субстанциянинг майдаланиш даражаси	Элакдан ўтадиган субстанция миқдори, %
Крахмал			
1:0,5	20,22	майдаланиши қийин	40
1:1	10,75	майдаланиши қийин	56
1:1,5	7,65	майдаланиши қийин	72
1:2	5,05	куч бериб майдаланади	80
Микрокристаллик целлюлоза			
1:0,5	19,82	куч бериб майдаланади	86
1:1	10,21	майдаланиши осон	95
1:1,5	7,28	майдаланиши осон	97
1:2	4,95	майдаланиши осон	98

1-жадвалда келтирилган натижалар шуни кўрсатдики, флавоноидларни крахмал қўшиб қуритилганда олинган экстракт намуналари майдаланиши қийин ва ёпишқоқ. Бундан ташқари, бу намуналарда икки марта майдалаш жараёнидан кейин 20% элакдан ўтмай қолади. МКЦ ёрдамида ўтказилган тажирибаларда қониқарли натижалар олинди. Флавоноидларни сувли эритмасининг қуруқ қолдиғига 1:1 нисбатда МКЦ қўшиб қуритилганда олинган намуналар осон майдаланиши аниқланди ва таркибидаги флавоноидлар миқдори вақтинча фармакопоя мақоласи талабига жавоб беради.

«Иттиканак қуруқ экстракти» олиш технологиясининг тавсифи. Олинган натижалар асосида *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан «Иттиканак қуруқ экстракти» субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилди (7-расм). Аллергияга қарши фаолликга эга субстанция қуйидагича олинади: *Bidentis tripartitae* ер устки қисмини флавоноидлар йиғиндиси олти марта 70% ли этил спиртда, ҳар бир босқич оралиғи 8 соатдан хона ҳароратида (20-30°C) экстракция қилиб олинади, филтрланган экстракт 70°C ҳароратда 1/12 қисмигача қуюлтирилади, куб қолдиқга 1:1 нисбатда сув қўшиб суюлтирилади, сувли эритмани экстракцион бензин билан икки марта ишлов берилгандан сўнг флавоноидлар бутанолга беш марта экстракция қилиб олинади, бутанолли экстракт 70°C ҳароратда 1/14 қисмигача қуюлтирилади ва иссиқ қуюлтирилган бутанолли экстрактни қуруқ қолдиқига 1:1 нисбатда МКЦ қўшиб 70°C ҳароратда қуритилади ва майдалаб элакдан ўтказилади.



7-расм. «Иттиканак қуруқ экстракти» субстанциясини олишнинг блокли схемаси

«Иттиканак қуруқ экстракти» субстанцияси хом ашёни оғирлигига нисбатан 8,5% унум билан олинади. Флавоноидлар йиғиндиси унуми хом ашёда сақланишига нисбатан 85,2% ташкил қилади.

Диссертациянинг «*Bidentis tripartitae* ер устки қисмининг полисахаридлари асосида «Иммунокор қуруқ экстракти» субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган учинчи бобида «Иммунокор қуруқ экстракти» субстанциясининг технологиясини ишлаб чиқиш бўйича амалга оширилган тадқиқот натижалари муҳокама қилинган.

Ўсимлик моддалар кимёси институти ва Иммунология институти ҳамкорлигида олиб борган тадқиқотлар натижасида *Bidentis tripartitae* ер устки қисмининг полисахаридлари асосида янги, иммунитетни оширувчи «Иммунокор» дори воситаси яратилди. «Иммунокор қуруқ экстракти» субстанциясининг таъсир қилувчи моддаси полисахаридлар йиғиндисидир.

Биз «Иммунокор қуруқ экстракти» субстанциясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш учун *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан полисахаридларнинг турли хил намуналарини олдик. Ушбу намуналарни иммунитетни ошириш фаоллигини тиб.ф.д. А.А. Суяров назорати остида Иммунология институти ходимлари томонидан ўрганилган.

1-намуна. *Bidentis tripartitae* ер устки қисми 70% этил спирт билан беш марта экстракция қилиб олингандан сўнг шрот қуритилади. Кейин 60-70°C ҳароратда сув билан икки марта экстракция қилиниб, олинган экстракт қуритилди ва 250,0 г субстанция олинди. Унум хом ашё оғирлигига нисбатан 2,5% ташкил этди.

2-намуна биринчи тажрибадагидай олинди, ундан фарқи полисахаридларни экстракцияси совуқ сувда амалга оширилди. 100,0 г субстанция олинди. Унум хом ашё оғирлигига нисбатан 1% ташкил этди.

3-намуна иккинчи тажрибадагидай олинди, аммо спирт билан экстракция қилингандан сўнг шротни қуритмасдан совуқ сувда полисахаридларни экстракцияси амалга оширилди. 80,0 г субстанция олинди. Унум хом ашё оғирлигига нисбатан 0,8% ташкил этди.

4-намуна учинчи тажрибага монанд олиниб, ундан фарқли полисахаридларни экстракцияси 60-70°C ҳароратда сув билан амалга оширилди. 140,0 г субстанция олинди. Хом ашё оғирлигига нисбатан 1,4% унумни ташкил этди.

5-намуна *Bidentis tripartitae* ер устки қисмини уч марта 60-70°C ҳароратда сув билан экстракция қилинди ва олинган экстракт қуритилди. Тажриба натижасида 375,0 г субстанция олинди, хом ашё оғирлигига нисбатан 3,75% унумни ташкил этди.

Тажриба натижаларида олинган субстанция наъмуналарининг унуми ва иммунитетни ошириш фаоллиги қуйидаги 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

«Иммунокор қуруқ экстракти» субстанциясини унуми ва уларни олиш усулига қараб иммунитетни ошириш фаоллиги

№ субстанция намуналари	Субстанциянинг унуми, г	Хом ашёда сақланишига нисбатан субстанциянинг чиқиш унуми, %	Субстанциянинг иммунитетни ошириш фаоллиги индекси
1	250	2,5	2,12
2	100	1,0	2,18
3	80	0,8	1,53
4	140	1,4	1,56
5	375	3,75	2,32

Ўрганилган “Иммунокор қуруқ экстракти” субстанциясини барча намуналари сичқонларда антителаларнинг шаклланиш жараёнини кучайтириб, гуморал иммунитетни стимуллайди. 2-жадвалдан кўришиб турибдики, 5-намунани унуми ва фаоллиги жиҳатидан бошқаларига нисбатан устун.

Экстракция жараёнини мақбуллаштириши. Иттиқнак ўсимлигидан полисахаридларни экстракциясига таъсир қилувчи омилларни баҳолаш учун Бокс – Уильсон усулида математик режалаштириш амалга оширилди. Бунда қуйидаги омиллар танлаб олинди: X_1 – экстракциянинг бориш ҳарорати (30, 50, 70 °C); X_2 – жараённинг бориш вақти (1, 2, 3 соат); X_3 – гидромодуль (1:6, 1:8, 1:10); X_4 – хом ашёнинг майдалик даражаси (2, 4, 6 мм); X_5 – экстрактор узунлигининг диаметрига нисбати.

Тажрибаларни 2^{5-2} кўринишдаги омилларнинг $X_4 = X_1X_2$ ва $X_5 = X_1X_3X_4$

таъсири остида олиб борилди ва қуйидаги регрессия тенгламаси олинди:

$$Y = 2,36875 + 0,35625 X_1 + 0,39375 X_2 + 0,38125 X_3 + 0,50625 X_4 + 0,04375 X_5$$

Келтирилган натижалардан хулоса қилиб айтганда, хом ашёни 4мм майдалик даражасида 70°C ҳароратда сув билан 3 соат давомида, гидромодуль 1:10 нисбатда экстракция қилиш энг мақбул шароитлар деб топилди.

Экстракция жараёнининг динамикаси. Тадқиқотлар натижаларига кўра *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан полисахаридларни уч марта сув билан экстракция қилиш лозим. Бунда тиндириш давомийлиги биринчи ва иккинчи экстракцияларда 3 соатдан, учинчи экстракция эса 2 соатдан кам бўлмаслиги мавсадга мувофиқ. Уч марта экстракция давомида экстрактив моддаларнинг чиқиши хом ашё оғирлигига нисбатан 3,8% унумни ташкил этади.

Экстрактни қуритиш. Қуритиш ускунасини танлашда бир қатор тажрибалар олиб борилди. Сақлаш жараёнида барқарор ва ташқи кўриниши талабларга мувофиқ келадиган субстанцияни олиш учун бир қанча қуритиш ускуналарида ўрганиб чиқдик, улардан (ШСВ-45К маркали) вакуум қуритиш шкафи, (ИКС-2М маркали) инфрақизил нурли қуритгичи ва (Anhydro No. 2 маркали) форсункали пуркаб қуритиш ускуналаридан фойдаланилди. Олинган натижаларга кўра қуритиш жараёни учун пуркаб қуритиш ускунаси энг мақбул деб хулоса қилинди.

Ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра *Bidentis tripartitae* ер устки қисмини сувли экстрактини қуритишда танлаб олинган пуркаб қуритиш ускунаси учун қуйидаги омиллар танлаб олинди: тайёрланган сувли экстрактни таркибида қуруқ моддалар миқдори 15% дан кам бўлмаслиги керак; қуруқ қуритиш воситасининг ҳарорати 180-190°C, чиқишда 85-90°C; юборилаётган сувли эритмани тезлиги - 5,5 л/ч*м³; юборилаётган сувли эритмани пуркаш форсункасига босими 0,2 МПа.

«Иммунокор қуруқ экстракти» субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини тавсифи. Олинган натижалар асосида *Bidentis tripartitae* ер устки қисмидан «Иммунокор қуруқ экстракти» субстанциясини саноат усули ишлаб чиқилиб, у қуйидагилардан иборат. Ҳавода қуритилган хом ашё майдаланиб, 60-70°C ҳароратда уч марта экстракция қилинади. Олинган экстрактлар совутилиб, филтрланади ва 1/3 қисми қолгунча қуюлтирилади ҳамда пуркаб қуритиш ускунасида қуритилади. «Иммунокор қуруқ экстракти» субстанциясини унуми хом ашё оғирлигига нисбатан 12,2% ни ташкил қилади.

Диссертациянинг *«Tribulus terrestris* ер устки қисмининг **фуростанол сапонинлари асосида «Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб чиқиш»** деб номланган тўртинчи бобида «Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясининг технологиясини ишлаб чиқиш бўйича амалга оширилган тадқиқот натижалари муҳокама қилинган.

Tribulus terrestris ер устки қисмини фуростанол сапонинлари асосида олинган «Трибулус қуруқ экстракти» субстанцияси Британия фармакопее талабларига жавоб бериши керак, унга кўра фуростанол сапонинларга нисбатан протодоисцин (C₅₁H₈₄O₂₂, М.м. 1049,2) 45% дан кам бўлмаслиги керак.

Биз тажрибаларда фойдаланган ўсимлик таркибида фуростанол сапонинлари миқдори хом ашё массасига нисбатан 2,5% ни ташкил қилади.

Tribulus terrestris ер устки қисмини экстракция жараёни. *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан фурустанол сапонинларни экстракция қилишда қуйидаги омиллар аниқланди: эритувчи – 70% этил спирти; хом ашёни майдалик даражаси – 2-6 мм; жараённи ҳарорати – 20-30°C.

Tribulus terrestris ер устки қисмини экстракция жараёнини мақбуллаштириш. *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан фурустанол сапонинларни юқори унум билан ажратиб олиш омилларини аниқлаш мақсадида Бокс – Уильсон усулида мақбуллаштириш амалга оширилди.

Таҷрибаларнинг натижаларини статистик таҳлилидан сўнг қуйидаги регрессия тенгламаси ҳосил қилинди:

$$Y = 27,95 + 5,125 X_1 + 6,7125 X_2 + 1,675 X_3 + 3,9625 X_4 + 0,3625 X_5$$

Кохрен критерийси асосида регрессия коэффицентлари бирламчи эканлиги ($G_{экс} < G_{кр} : 0,2947 < 0,6798$) аниқланди ва Фишер критерийси бўйича модел адекватлиги ($F_{экс} < F_{таб} : 1,9209 < 4,5$) исботланди.

Миқдорий жихатдан омиллар ўзининг таъсир кучи бўйича қуйидагича жойлаштирилди: спирт концентрацияси > экстракция ҳарорати > жараён вақти > хом ашё майдалик даражаси.

Экстрактни тозалаш. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан олинган куб қолдиқни ёт моддалардан тозалашда хлороформ ва дихлорметан бир хил натижа берди. Таҷрибалар давомида хлороформ фурустанол сапонинларни минимал йўқотиш билан ёғсимон моддаларни максимал миқдорда тозалаши аниқланди. Тозаланган эритмани этилацетат билан ишлов берилганда асосан кутблилиги паст ва ранг берувчи моддалардан тозалади. Бизга бундай кетма-кет этилацетат билан уч марта ишлов бериш фурустанол сапонинларни йўқотилишини камайтиришга имкон беради (3-жадвал).

3-жадвал

Tribulus terrestris ер устки қисмининг экстрактини липофил қўшимчалардан тозалашга гидрофоб экстрагентларнинг таъсири

Экстрагент	Хом ашёда сақланишига нисбатан фурустанол сапонинларнинг чиқиш унуми, %	Хом ашё массасига нисбатан ёт моддаларнинг чиқиш унуми, %
Хлороформ	3,5	3,2
Дихлорметан	3,7	3,5
Бензин	0,02	1,8
Этилацетат	17,7	5,9

Бутанол сувли эритмадан фурустанол сапонинларни ажратиб олувчи энг яхши эритувчи ҳисобланади. Бутанол билан фурустанол сапонинлар ажратиб олинганда тўртинчи босқичдан намуна олиб қуритилганда, фурустанол сапонинлар миқдори ВФМ 42 Уз-3283-2018 талабларига мос келмаслиги, аммо дастлабки тўртта босқичда олинган бутаноли экстрактлар қуритилгандан кейин фурустанол сапонинлар миқдори 46,0% кам эмаслиги аниқланди. Шундан келиб чиққан ҳолда, тозаланган сувли эритмадан фурустанол сапонинларни ажратиб олиш учун бутанол билан тўрт марта экстракция қилиш тавсия этилади.

Экстрактни қуритиш. Tribulus terrestris ер устки қисмидан олинган тозаланган фурустанол сапонинларнинг сувли экстрактини “ZPG 150” (ХХР) пуркаб қуритиш ускунасида қуритилди. Пуркаб қуритиш жараёнида биологик фаол моддаларнинг сувли эритмаси бир вақтнинг ўзида сувсизлантириш ва қуритиш амалга оширилади. Иссиқ ҳаво оқимини кириш ва чиқишдаги ҳароратини танлаш бўйича тадқиқотлар ўтказилди (4-жадвал).

4-жадвалда берилган натижалар асосида, фурустанол сапонинларнинг сувли эритмасини пуркаб қуритиш ускунасида қуритилганда, иссиқ ҳаво оқимини ҳарорати киришда 165-170°C, чиқишда 85-90°C бўлиши аниқланди.

4-жадвал

«Трибулус қуруқ экстракти» субстанцияси унуми ва сифатига пуркаб қуритиш ускунасининг ҳароратини таъсири

Ҳаво оқимини ҳарорати, °C		Охириги маҳсулотнинг намлиги, %	“Трибулус қуруқ экстракти” субстанциясини чиқиш унуми, кг
киришда	чиқишда		
150	70	8,0	1,19
160	75	5,4	1,29
165	85	4,0	1,44
170	90	2,6	1,40
175	95	1,4	1,32

«Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини олишда пуркаб қуритиш ускунасига юбориладиган фурустанол сапонинларни сувли эритмаси ўзида 10% дан кам ва 15% дан кўп бўлмаган қуруқ модда сақлаши кераклиги аниқланди (5-жадвал).

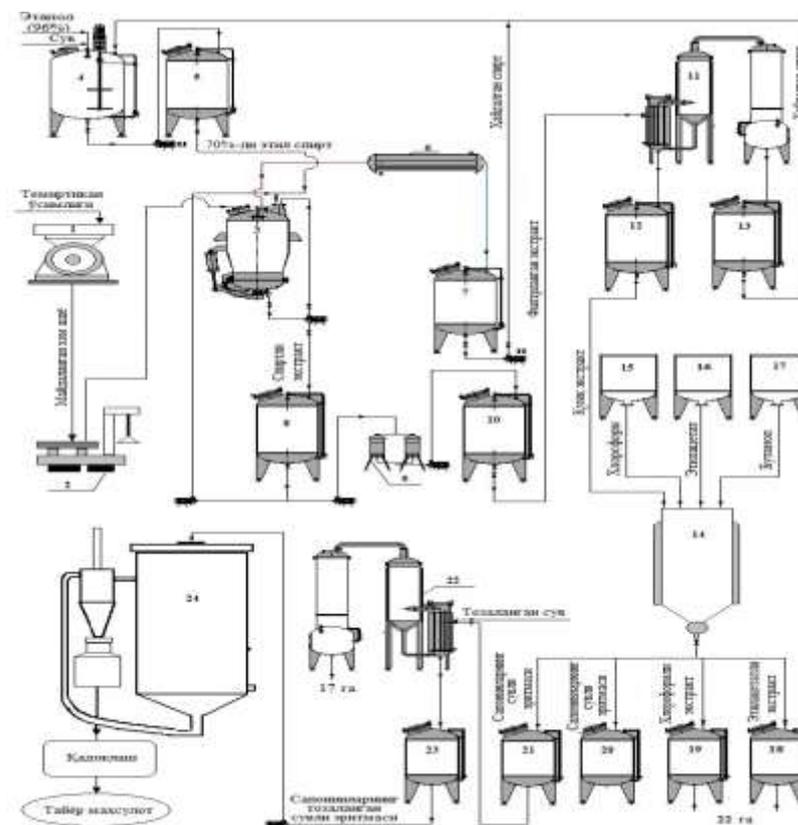
5-жадвал

Пуркаб қуритиш ускунасида «Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини қуритишда маҳсулот унумига ва сифатига эритма концентрациясини таъсири

Эритманинг концентрацияси, % қуруқ қолдик	Субстанциясини намлиги, %	Хом ашёда сақланишига нисбатан субстанциясининг чиқиш унуми, кг	Субстанциянинг ранги
5	6,8	1,27	Оч жигарранг
10	4,2	1,45	Оч жигарранг
15	2,5	1,44	Жигарранг
20	2,2	1,38	Тўқ жигарранг
25	1,6	1,32	Тўқ жигарранг

«Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини қуритиш жараёнини мақбуллаштириш. «Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини олишда «ZPG 150» пуркаб қуритиш ускунасида қуритиш шароитларини аниқлаш учун Лотин квадратларининг 3x3 туридаги режаси асосида мақбуллаштириш амалга оширилди. «Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини энг юқори унуми қуйидаги шароитларда олинди: эритмани узатиш тезлиги – 80 л/с, пуркагичнинг айланиш тезлиги – 8000 ай/дақ ва иссиқ ҳаво оқими тезлиги 2000 кг/с.

Олинган натижалар асосида *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан «Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси яратилди (8-расм).



1 – болғачали тегирмон, 2 – торози, 3 – экстрактор, 4,15,16,17 – ўлчагичлар, 5,7,8,10,12,13,18,19, 20,21,23 – йиғгичлар, 6 – теплообменник, 9 – пресс-фильтр, 11,22 – вакуум-буғлатиш ускуналари, 14 – ажратиш идиши, 24 – пуркаб куриши ускунаси.

8-расм. «Трибулус курук экстракти» субстанциясини ишлаб чиқаришнинг технологик схемаси

Ҳавода қуритилган темиртикан ер устки қисми болғали тегирмонда (1) майдаланади, тарозида (2) 50 кг тортиб олинади ва экстракторни (3) юқори тирқишидан солинади. Экстракторга (3) ўлчаш мосламаси (4) ёрдамида 215,0 л 70% этил спирти қуйилиб экстракция жараёни хона хароратида 8-10 соат давом эттирилади. Биринчи 145,0л хажмдаги спиртли экстракт прессфильтр (9) ёрдамида филтрланиб йиғилади. Сўнг экстракторга (3) 145,0 л 70% этил спирти қуйилади. Шу тариқа иккинчи экстракцияга монанд учинчи - олтинчи экстракция жараёнлари ўтказилади. 870,0 л филтрланган экстрактлар йиғиндиси олиниб, 20,0-25,0 л қисмларда буғлатувчи (11) ускунага узатилади. Қуйилтирилган экстракт 25,0 л реакторга қуйилиб (14), ўлчаш мосламаси ёрдамида (15) 25 л хлороформ қўшиб, яхшилаб аралаштирилади ва 30 дақиқа фазалар ажралиши учун тиндирилади. Сувли қисм ажратиб олиниб, яна икки маротаба шу эритувчи билан ювилади. Реактордаги (14) тозаланган фурустанол сапонинларнинг сувли эритмасига ўлчаш мосламасидан (16) этилацетат қуйилади. Масса 10 дақиқа давомида аралаштирилади ва 10-20 дақиқа давомида тиндирилади, сўнг этилацетат қисми ажратилади. Сўнг реакторга этилацетатни янги порцияси солиниб, жараён такрорий давом эттирилади.

Реактордаги(14) фурустанол сапонинларнинг тозаланган сувли эритмасига ўлчаш мосламасидан (17) фойдаланиб бутанол қуйилади. Масса 15 дақиқа аралаштирилиб, тўлиқ фазалар ажралгунга қадар тиндирилади. Тиндирилгандан сўнг сувли қисм ажратиб олинади, бутанолли экстракт эса

йиғич мосламасига (21) қуйилади. Бутанол билан экстракция жараёни яна уч марта бажарилади. Ажратиб олинган бутанолли экстракт 10 – 15 л дан қисмлаб буғлатгич (22) ускунасига юборилади. Жараён охирида буғлатгич мосламасига 45 л сув юборилади ва бутанол тамоман йўқолгунча буғлатилади. Натижада 15 л тозаланган фурустанол сапонинларнинг сувли эритмаси олинди, йиғич мосламасига (23) юборилади.

Фурустанол сапонинларнинг сувли экстракти пуркаб қуритиш ускунаси (24) «ZPG 150» ёрдамида, иссиқ ҳаво оқими киришда 170°C, чиқишда 90°C ҳарорат билан қуритилади. Бунда эритма узатиш тезлиги – 80 л/с, пуркаб берувчи мосламанинг айланиш тезлиги - 8000 ай/дақ ва иссиқ ҳаво оқимини тезлиги 2000 кг/с.

Қуритилган маҳсулот маҳсус йиғич мосламасида тўпланади. Қуритилгандан сўнг 1,6 кг 48% фурустанол сапонинлар сақлаган «Трибулус қуруқ экстракти» субстанцияси олинди. Субстанция унуми хом ашё оғирлигига нисбатан 3,2%, хом ашёда фурустанол сапонинлар сақланишига нисбатан 61,5% унум билан чиқади.

ХУЛОСАЛАР

1. *Bidentis tripartitae* ўсимлигидан флавоноидларни 70% ли этил спиртида ва полисахаридларни сув билан экстракция қилиш усули ишлаб чиқилди, бу эса битта хом ашёдан аллергияга ва иммунитетни оширувчи дори воситаларини яратишга имкон беради.

2. Тажрибалар математик режалаштириш усули билан *Tribulus terrestris* ўсимлигидан фурустанол сапонинларни, *Bidentis tripartitae* ўсимлигидан флавоноидлар ва полисахаридларни экстракция жараёнинида 96% унум билан олишга эришилди.

3. Суюқлик-суюқлик усулида экстрактни мақбул тозалаш схемаси кейинчалик флавоноидларни МКЦ қўшиб қуритиш ишлаб чиқилди, *Bidentis tripartitae* ўсимлигини ер устки қисмидан “Иттиканак қуруқ экстракти” субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясида фойдаланишга тавсия этилди.

4. Иммунокор ва Трибулус қуруқ экстракти субстанцияларини ишлаб чиқариш мақсадида полисахарид ва фурустанол сапонинларни пуркаб қуритиш ускунасида қуритишнинг энг мақбул шароитлари тавсия этилди.

5. Олинган натижалар асосида яратилган дори воситаларнинг ишлаб чиқариш линиялари ташкил этилди ва улар асосида ишлаб чиқилган технология асосида барча меъёрий-техник ҳужжатлар талабига жавоб берадиган 5та серияда маҳсулот олинди.

6. Фурустанол сапонинларни ёт моддалардан динамикага боғлиқ ҳолда ажратиш асосида, Ўсимлик моддалари кимёси институтининг GMP русумидаги Илмий-технологик марказида Ўзбекистонда ўсадиган *Tribulus terrestris* ер устки қисмидан 45% фурустанол сапонинлар сақлаган 400 кг «Трибулус қуруқ экстракти» субстанциясини ишлаб чиқарилган ва «Nobel Pharmsanoat» МЧЖ чет эл корхонаси билан шартномага мувофиқ етказиб берилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02.30.01.2020.К/Т.104.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ХАЖИБАЕВ ТЕМУРБЕК АТАХАНОВИЧ

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ ПРОИЗВОДСТВА СУХИХ
ЭКСТРАКТОВ ИЗ *BIDENTIS TRIPARTITAE* И *TRIBULUS TERRESTRIS***

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/Т497

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Халилов Равшанжон Муратджанович
доктор технических наук

Официальные оппоненты:

Гусакова Светлана Дмитриевна
доктор химических наук, профессор

Кариева Ёкут Саидкаримовна
доктор фармацевтических наук, профессор

Ведущая организация:

Институт биоорганической химии

Защита диссертации 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, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел. (99871) 262 59 13, факс (99871) 262 73 48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года
(реестр протокола рассылки _____ от _____ 2020 года)

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.ф.н.

С.Ф. Арипова

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

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора фелософии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире проводятся многочисленные научные исследования по созданию новых фитопрепаратов и разработке технологий их производства. Интерес к фитопрепаратам неслучаен, поскольку биологически активные вещества растительного происхождения имеют ряд преимуществ перед синтетическими препаратами, они легко усваиваются в организме, не имеют токсичности и аллергенности, а также не кумулируются в организме. Поэтому внедрение в практику производства новых биологически активных веществ является важным в фармацевтической промышленности.

В мире выделение биологически активных веществ из лекарственных растений, изучение их физико-химических и фармако-токсикологических свойств, а также создание и внедрение в практику стандартизованных лекарственных препаратов являются одной из актуальных проблем. В связи с этим разработка технологий производства сухих экстрактов из надземных частей *Bidentis tripartitae* и *Tribulus terrestris*, произрастающих на территории Узбекистана, и их стандартизация имеют важное научно-практическое значение в фармацевтической промышленности и медицинской практике.

В нашей республике достигнуты научные и практические результаты по получению субстанций, экстрактов и биологически активных добавок из местных растений. В Узбекистане осуществляются широкомасштабные научные исследования по разработке фитопрепаратов из местного сырья, которые дадут возможность обеспечения населения качественными и доступными препаратами. 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»¹. В этой связи, например, выявлено, что флавоноиды надземной части *Bidentis tripartitae* обладают противоаллергической, а полисахариды иммуностимулирующей активностью, фураностаноловые сапонины надземной части *Tribulus terrestris* обладают свойством повышения тонуса и наращивания мышечной массы тела. Большое значение в пополнении фармацевтического рынка новыми видами лекарственных средств имеет производство импортозамещающего препарата на основе сухого экстракта якорцев.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2021 годах» и Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2595 от 16 сентября 2016 года «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы» и № ПП-3715 от 11 мая 2018 года «О мерах по коренному

¹Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах»

совершенствованию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Зарубежными учеными O.N. Pozharitskaya, Zagnat M., Oproshanskaja T.V., Sandu R.B., Gudej J., Yun M.S., Tomczykowa M., Wolniak M., Wei S., Niu R., Lv J.L., Zhang L.B., Корожан Н.В., Косман В.М., Исайкиной Н.В., Андреевой В.Ю., Афанасьевой Ю.Г. проведены фитохимические исследования надземной части *Bidentis tripartitae*, в частности, интродукция растения, изучение ареала, физико-химического состава и биологической активности содержащихся в ней веществ. Аналогичные исследования надземной части *Tribulus terrestris* проведены ведущими зарубежными учеными, такими как Lasmar R., Gama G.F., Rastogi R.P., Dinchev D., Bedir E., Kang L. P., Khan IA., Evstatieva L., Yajuan Xu, Yonghong Liu, Hala M., Noori Mitra, Zhang J.D., Xu Z., Христич Т.Н., Гонцарюк Д.А., Романовым А.С., Усановым Н.Г., Протич М.И.

Учеными нашей республики Суяровым А.А., Хатамовым Х.М., Рахмонбердиевой Р.К., Ибрагимовым Т.Ф., Комиловым Х.М., Мирзаевым Ю.Р. изучены химический состав и фармакологическая активность растений *Bidentis tripartitae* и *Tribulus terrestris*.

Однако в настоящее время, для лечения аллергических заболеваний используется надземная часть *Bidentis tripartitae*, либо её водный и спиртовой экстракты, содержащие все составляющие данного растения и обладающие разнонаправленным действием, который четко не показывает фармакологических свойств соединений. Кроме того сложный состав сухих экстрактов без очистки дает недостаточный фармакологический эффект, стандартизация таких фитопрепаратов затрудняется. В настоящее время не существует препаратов с определенным фармакологическим действием на основе конкретных групп соединений надземной части *Bidentis tripartitae*.

Основным требованием для сухих экстрактов из надземной части *Tribulus terrestris* является содержание в субстанции фураностаноловых сапонинов не менее 45%. Достижение этого показателя даст возможность экспортировать продукт. Этот результат достигнут в основном в европейских странах, таких как Англия, Болгария и др. Кроме того импортируемые в нашу страну экстракты *Tribulus terrestris*, в основном, не отвечают этому требованию. Химический состав надземной части *Tribulus terrestris* отличается в зависимости от места произрастания, поэтому технология получения сухого экстракта, разрабатываемая фармпроизводителями каждой страны отдельно, не раскрывается. Производство субстанции на основе фураностаноловых сапонинов из надземной части *Tribulus terrestris* в нашей стране до сегодняшнего дня не осуществлялось.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ

научно-исследовательского учреждения, где выполнена работа.

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ инновационных проектов Института химии растительных веществ по теме: 6-КХ-0-18571 «Создание технологии сухих экстрактов *Tribulus terrestris* и *Passiflora incarnate*, а также субстанции медфармина для производства в фармацевтической промышленности» (2014-2015); № И6-ФА-Т007 «Организация производства субстанции Аллергодаф и проведение клинических испытаний» (2016-2017).

Целью исследования является разработка технологий производства сухих экстрактов на основе флавоноидов и полисахаридов *Bidentis tripartitae* и фуруостаноловых сапонинов *Tribulus terrestris*.

Задачи исследования заключаются в следующем:

определение основных факторов, влияющих на процесс экстракции флавоноидов, полисахаридов и фуруостаноловых сапонинов из объектов исследования, оптимизация процесса экстракции;

установление оптимальных методов очистки полученных экстрактов;

разработка технологии производства сухого экстракта на основе флавоноидов из надземной части *Bidentis tripartitae*, являющегося субстанцией препарата «Аллергодаф»;

разработка технологии производства субстанции препарата «Иммунокор» на основе полисахаридов из надземной части *Bidentis tripartitae*;

разработка технологии производства сухого экстракта из надземной части *Tribulus terrestris*, содержащего не менее 45% фуруостаноловых сапонинов;

составление и утверждение нормативно-технической документации.

Объектами исследования являются надземные части лекарственных растений *Bidentis tripartitae* L. (череда трехраздельная) и *Tribulus terrestris* L. (якорцы стелющиеся), произрастающих на территории Республики Узбекистан.

Предмет исследования составляют изучение и оптимизация процессов экстракции флавоноидов, полисахаридов и фуруостаноловых сапонинов, а также очистка и сушка экстрактов из объектов исследований.

Методы исследования. В диссертации для разработки технологий получения сухих экстрактов применены технологические методы, такие как экстракция в системах твердое тело – жидкость, жидкость – жидкость и сушка в различных сушильных установках. Для оптимизации процессов технологических стадий применены методы математического моделирования эксперимента по Боксу–Уильсону, а также типа латинский квадрат 3х3. Выход биологических активных веществ, контроль производства и стандартизация разрабатываемых субстанций осуществлены с использованием методов тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

установлены оптимальные параметры процессов экстракции флавоноидов и полисахаридов из надземной части *Bidentis tripartitae*, а также фуруостаноловых сапонинов из надземной части *Tribulus terrestris*;

впервые доказано, что из суммы биологически активных соединений, содержащихся в надземной части *Bidentis tripartitae*, противоаллергическую активность проявляют флавоноиды, а иммуностимулирующую активность – полисахариды;

доказана возможность фракционирования фураностаноловых сапонинов из надземной части *Tribulus terrestris* от балластных веществ экстракцией в системе жидкость – жидкость в зависимости от динамики процесса путём изменения полярности экстрагента;

впервые на основе различных видов сушки водного экстракта полисахаридов из надземной части *Bidentis tripartitae* и водного раствора фураностаноловых сапонинов из надземной части *Tribulus terrestris*, разработаны способы распылительной сушки, а для флавоноидов из надземной части *Bidentis tripartitae* - вакуумная сушка с добавлением вспомогательных веществ;

разработана комплексная технология глубокой переработки надземной части *Bidentis tripartitae*, позволяющая получить субстанции «Экстракт череды сухой» противоаллергического препарата «Аллергодаф» и «Иммунокор экстракт сухой» иммуностимулирующего препарата «Иммунокор»;

разработана технология получения субстанции «Сухой экстракт трибулуса» из надземной части *Tribulus terrestris*, содержащей не менее 45% фураностаноловых сапонинов (по требованиям Британской фармакопеи).

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Организовано производство субстанции «Сухой экстракт трибулуса» в «Научно-технологическом центре по требованиям GMP» Института химии растительных веществ и переработано более 30 т надземной части *Tribulus terrestris*;

в Государственное унитарное предприятие «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан (ГУП «ГЦЭСЛСИНМТ» МЗ РУз) представлены проекты ВФС на субстанцию «Сухой экстракт череды», лекарственную форму «Таблетки Аллергодаф 0,4 г», получено разрешение на проведение клинических испытаний;

в ГУП «ГЦЭСЛСИНМТ» МЗ РУз представлены проекты ВФС на субстанцию «Иммунокор экстракт сухой», лекарственную форму «Таблетки Иммунокор 0,2 г»;

в ГУП «ГЦЭСЛСИНМТ» МЗ РУз утверждены ВФС 42 Уз-3282-2018 «Трава якорцев стеляющихся» на сырье и ВФС 42 Уз-3283-2018 на субстанцию «Сухой экстракт трибулуса»;

разработаны промышленные регламенты на производство субстанций «Экстракт череды сухой», «Иммунокор экстракт сухой» и «Сухой экстракт трибулуса».

Достоверность результатов исследования. Достоверность разработанных технологий доказана при серийном производстве субстанций на линиях

«Научно-технологического центра по требованиям GMP», организованного в Институте. Качество образцов субстанций проверено в аккредитованной лаборатории ГУП «ГЦЭСЛСМНМТ» МЗ РУз

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что экспериментально доказаны основные вещества, определяющие фармакологические свойства надземной части *Bidentis tripartitae*, где флавоноиды имеют противоаллергическое, а полисахариды иммуностимулирующие свойства. Примененные в диссертационной работе методы исследований и полученные результаты являются основанием для развития учебных и научно-исследовательских работ в области фитохимии.

Практическая значимость результатов заключается в том, что доказана возможность получения субстанции «Сухой экстракт трибулуса» из надземной части *Tribulus terrestris*, произрастающей в Узбекистане, отвечающей требованиям Британской фармакопеи. Результаты исследований по переработке надземной части *Tribulus terrestris* дают в дальнейшем возможность экспорта субстанции «Сухой экстракт трибулуса». Также практической значимостью является то, что в медицинскую практику предложены новые противоаллергический и иммуностимулирующий препараты на основе местного сырья, что в определенной степени способствует выполнению программ по локализации лекарственных средств в Республике.

Внедрение результатов исследований. На основе полученных научных результатов по разработке технологий выделения сухих экстрактов из растений:

на способ получения флавоноидов из надземной части *Bidentis tripartitae* получен патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (№ IAP 05730, 2018). В результате это дало возможность разработать новое лекарственное средство для лечения аллергических заболеваний;

получено разрешение ГУП «ГЦЭСЛСМНМТ» МЗ РУз на использование субстанции «Сухой экстракт трибулуса» (удостоверение DV/M/ 02002/02/18 от 20.02.2018г.) и лекарственного растительного сырья «Трава якорцев стеляющихся» (удостоверение DV/M/ 02367/12/18 от 07.12.2018г.) в медицинской практике. В результате это позволило внедрить в медицинскую практику препарат общетонизирующего действия на основе отечественного сырья (справка ГУП «ГЦЭСЛСМНМТ» МЗ РУз «29/04-0461 от 07.02.2020г.);

на базе «Научно-технологического центра по требованиям GMP» Института химии растительных веществ налажено серийное производство субстанции «Сухой экстракт трибулуса» (Справка Агентства по развитию фармацевтической отрасли №25-06/3389 от 24 декабря 2019г). В результате это дало возможность производства на ИП ООО «Nobel Pharmsanoat» 11844 упаковок препарата «Галес энерго» таблетки, покрытые оболочкой №30 и его экспорта.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования изложены в виде докладов и прошли апробацию на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации

опубликованы 12 научных работ, из которых 7 научных статей, в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 1 статья – в международном журнале. Получен 1 патент, утверждены 2 временные фармакопейные статьи.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 138 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенных исследований, описаны цель и задачи исследования, объект и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, приведены данные о внедрении в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор химического состава и биологии растений *Bidentis tripartitae* L. и *Tribulus terrestris* L., а также обсуждение способов экстракции, очистки и сушки биологически активных веществ»** изложены литературные данные об общей характеристике *Bidentis tripartitae* L. и *Tribulus terrestris* L., обсуждены способы экстракции биологически активных веществ, методы очистки и сушки экстрактов.

Во второй главе диссертации под названием **«Технология получения субстанции «Экстракт череды сухой» на основе флавоноидов н/ч *Bidentis tripartitae*»** обсуждены результаты исследований по разработке технологии получения субстанции «Экстракт череды сухой».

Аллергодаф – антигистаминовый и противоаллергический препарат, получаемый из н/ч *Bidentis tripartite*. Действующим веществом препарата является сумма флавоноидов, состоящая из лютеолина, битеина и аурана. Содержание суммы флавоноидов в субстанции «Экстракт череды сухой» должно быть не менее 7,0% в пересчете на лютеолин. Для экспериментов было использовано сырье с содержанием суммы флавоноидов 1,7 % от массы сырья.

Были изучены параметры, влияющие на выход суммы флавоноидов из н/ч *Bidentis tripartitae*, такие как подбор селективного экстрагента, измельченность сырья, температура и продолжительность процесса.

Процесс экстракции флавоноидов из н/ч *Bidentis tripartitae*. Диаграмма, приведенная на рис. 1, показывает, что 70%-ный этиловый спирт превосходит по извлекающей способности остальные изученные концентрации этилового спирта.

Из рис. 2 видно, что из измельченного сырья размером частиц менее 2 мм флавоноиды извлекаются быстрее, однако экстракт получается мутным и

трудно фильтрующимся. При экстракции неизмельченного и с размерами частиц более 6 мм процесс проходит медленно. Таким образом, для выделения суммы флавоноидов рекомендуем использовать измельченное растительное сырье – н/ч *Bidentis tripartitae* с размером частиц 2-6 мм.

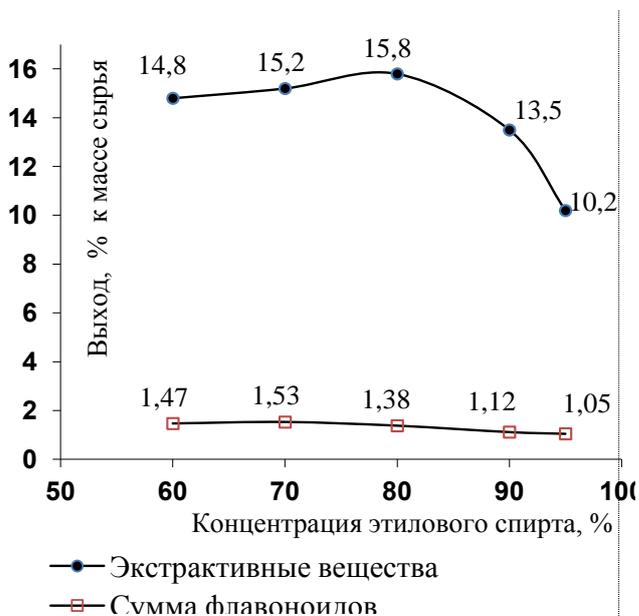


Рис. 1. Выход суммы флавоноидов из н/ч *Bidentis tripartitae* в зависимости от концентрации этилового спирта при экстракции в системе твердое – жидкое

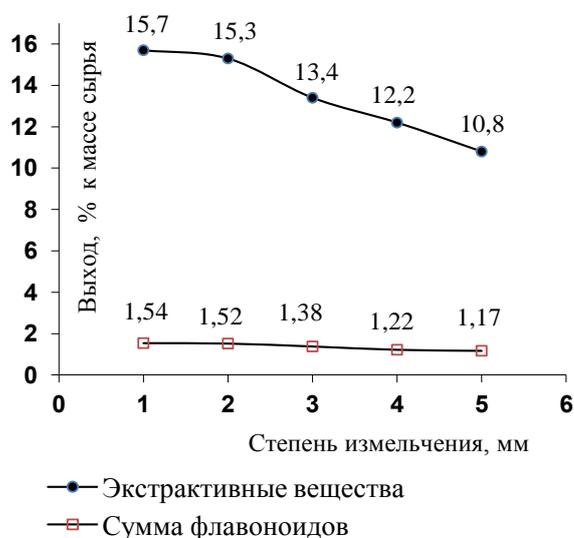


Рис. 2. Выход суммы флавоноидов из н/ч *Bidentis tripartitae* в зависимости от степени измельчения сырья при экстракции 70% этиловым спиртом

Кривые диаграммы, представленной на рис. 3, показывают, что с повышением температуры процесс извлечения суммы флавоноидов интенсифицируется незначительно. Выход же экстрактивных веществ резко возрастает, это значит, что полученный экстракт содержит больше сопутствующих веществ. Следовательно, при более низких температурных режимах происходит избирательное извлечение действующих веществ. Исходя из этого, процесс экстракции н/ч *Bidentis tripartitae* целесообразно вести при температуре 20-30°C.

Динамика экстракции. Исходя из результатов, приведенных на рис. 4, установлено, что при первом контакте фаз равновесие достигается через 6 часов, при втором – 5 часов, при третьем – 4 часа, при четвертом – 3 часа, пятом и шестом – 2 часа. За пять сливов степень извлечения флавоноидов составила 96,4 %.

Оптимизация процесса экстракции. Для оценки степени влияния факторов на экстракцию флавоноидов из н/ч *Bidentis tripartitae* применяли метод математического планирования эксперимента по Боксу–Уильсону. При этом выбрали следующие факторы: X_1 – концентрация спирта (90, 80, 70 %); X_2 – продолжительность процесса (8, 6, 4 час); X_3 – гидромодуль (1:6, 1:5, 1:4); X_4 – степень измельчения сырья (2, 4, 6 мм).

Эксперименты проводили с генерирующими соотношениями $X_4 = X_1X_2$, типа 2^{4-1} и получили следующее уравнение регрессии:

$$Y = 0,5175 + 0,1225 X_1 + 0,11625 X_2 - 0,15 X_3 + 0,17625 X_4$$

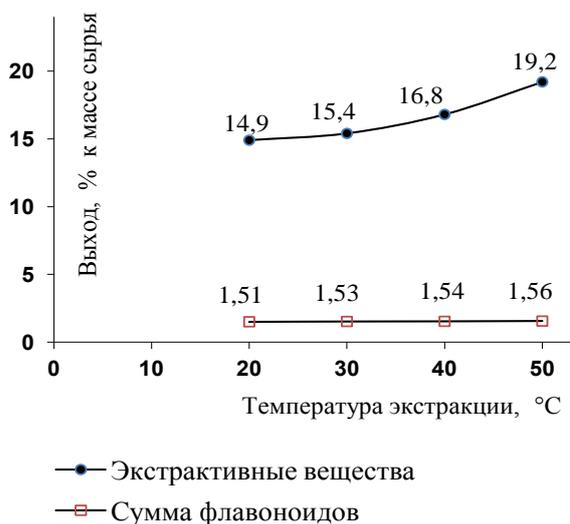
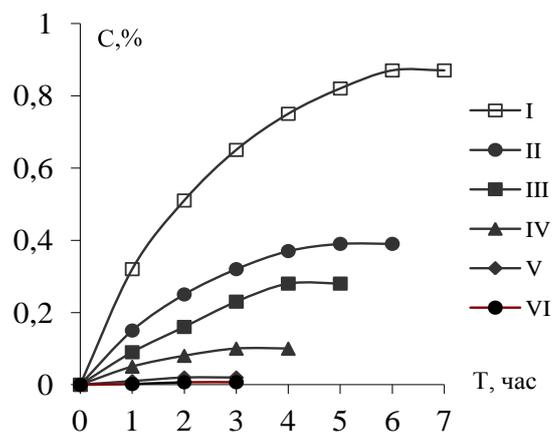


Рис. 3. Выход суммы флавоноидов из н/ч *Bidentis tripartitae* в зависимости от температуры при экстракции 70% этиловым спиртом



I - первый контакт фаз, II - второй контакт фаз, III - третий контакт фаз, IV - четвертый контакт фаз, V - пятый контакт фаз, VI - шестой контакт фаз

Рис. 4. Выход флавоноидов во времени из н/ч *Bidentis tripartitae*

Очистка экстракта. При изучении процесса извлечения суммы флавоноидов из кубового остатка экстракта при обработке экстракционным бензином выход суммы флавоноидов наименьший. Этилацетат и хлороформ вместе с сопутствующими веществами извлекают и часть суммы флавоноидов. Бутанол по извлекающей способности флавоноидов и сопутствующих веществ превосходит остальные рассмотренные растворители (рис. 5). Установлено, что для удаления сопутствующих веществ из водного раствора необходимо не менее двух экстракций экстракционным бензином, а для извлечения флавоноидов необходимо не менее пяти экстракций бутанолом (рис. 6).

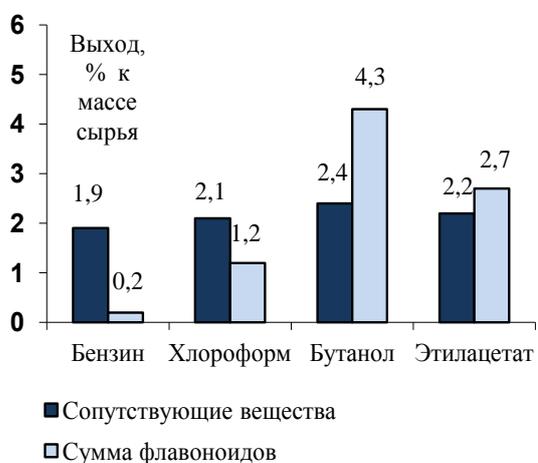


Рис. 5. Выход флавоноидов и сопутствующих веществ в зависимости от вида органического растворителя при экстракции в системе жидкость – жидкость

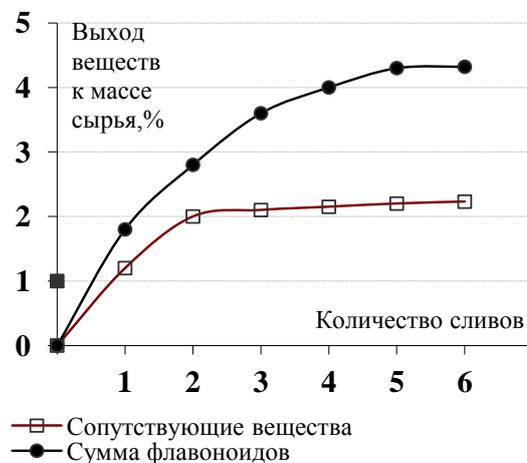


Рис. 6. Выход сопутствующих веществ и флавоноидов по сливам при экстракции в системе жидкость – жидкость

Сушка экстракта. Полученный бутанольный густой экстракт после высушивания представляет собой порошок, который со временем быстро осмоляется и соответственно при хранении темнеет. Для получения стабильной при хранении и удовлетворительной по товарному виду субстанции мы изучили процесс сушки.

Полученные бутанольные извлечения сушили в вакуумно-сушильном шкафу “ШСВ-45К” (Россия) при температуре $60\pm 5^\circ\text{C}$, вакууме 0,6-0,8 кгс/см² и в сушилке инфракрасного излучения “ИКС-2М” (Россия) при температуре $70\pm 5^\circ\text{C}$. Эксперименты показали, что процесс сушки без наполнителей продолжается долго и высушенная масса трудно отделялась от поверхности противня сушилки. Кроме того, полученные массы имеют быстро осмоляющиеся свойства. Результаты экспериментов также показали, что содержание флавоноидов в сухом экстракте из вакуумно-сушильного шкафа составило 21%, а из сушилки инфракрасного излучения – 18%. Это означает, что инфракрасное излучение подвергает расщеплению флавоноиды. Поэтому для сушки суммы флавоноидов из н/ч *Bidentis tripartitae* предложен вакуум-сушильный шкаф.

Высушивание флавоноидов с добавлением наполнителя даёт возможность ускорить процесс сушки и уменьшить гигроскопичность получаемого сухого экстракта. Поэтому при получении субстанции «Экстракт череды сухой» было решено добавлять наполнители, такие как крахмал или микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) (табл. 1).

Таблица 1

**Подбор наполнителя для сушки флавоноидов
из н/ч *Bidentis tripartitae***

Соотношение сухого остатка водного экстракта к наполнителю	Содержание флавоноидов в субстанции, %	Степень измельчаемости субстанции	Количество субстанции проходящего через сито, %
Крахмал			
1:0,5	20,22	трудно измельчается	40
1:1	10,75	трудно измельчается	56
1:1,5	7,65	трудно измельчается	72
1:2	5,05	измельчается с усилием	80
Микрокристаллическая целлюлоза			
1:0,5	19,82	измельчается с усилием	86
1:1	10,21	легко измельчается	95
1:1,5	7,28	легко измельчается	97
1:2	4,95	легко измельчается	98

Из табл. 1 видно, что при высушивании субстанции с добавлением крахмала, полученные образцы трудно измельчаемые и липкие. Кроме того, в этих образцах после двукратного измельчения и просеивания остаётся около 20% неизмельченной фракции.

Удовлетворяющие результаты получили в экспериментах, проведенных с использованием МКЦ. При соотношении сухой массы водного раствора флавоноидов к МКЦ в соотношении 1:1 полученные образцы были легко

измельчаемы и по содержанию флавоноидов отвечали требованиям проекта временной фармакопейной статьи.

Описание технологии получения субстанции «Экстракт череды сухой». На основе полученных результатов разработана технология получения субстанции «Экстракт череды сухой» из н/ч *Bidentis tripartitae* (рис. 7). Средство, обладающее противоаллергическим действием, получают следующим образом: сумму флавоноидов из н/ч *Bidentis tripartitae* шестикратно экстрагируют 70% этиловым спиртом, настаивая по 8 часов при каждом сливе при комнатной температуре (20-25°C), отфильтрованный экстракт сгущают до 1/12 части при температуре не выше 70°C, кубовый остаток разбавляют водой в объемном соотношении 1:1, водный раствор двукратно обрабатывают экстракционным бензином, затем флавоноиды пятикратно экстрагируют бутанолом, сгущают бутанольный экстракт до 1/14 части при температуре не выше 70°C, перемешивают концентрированный бутанольный экстракт в горячем виде в весовом соотношении сухой остаток концентрата - МКЦ 1:1 до получения однородной массы, целевой продукт сушат при температуре 70°C, измельчают и просеивают.



Рис. 7. Блок-схема получения субстанции «Экстракт череды сухой»

Выход субстанции «Экстракт череды сухой» составляет 8,5% к массе сырья. Выход суммы флавоноидов от содержания в сырье составляет 85,2 %.

В третьей главе диссертации под названием «**Разработка технологии получения субстанции «Имунокор экстракт сухой» на основе полисахаридов из н/ч *Bidentis tripartitae***» обсуждены результаты экспериментов по разработке технологии получения субстанции «Имунокор экстракт сухой».

В результате совместных исследований Института химии растительных веществ и Института иммунологии на основе полисахаридов н/ч *Bidentis tripartitae* создан новый иммуностимулирующий препарат «Имунокор». Действующим веществом субстанции «Имунокор экстракт сухой» является сумма полисахаридов.

Для разработки технологии получения субстанции «Имунокор экстракт сухой» нами были получены различные образцы полисахаридов из н/ч *Bidentis tripartitae*. Иммуностимулирующая активность этих образцов изучена сотрудниками Института иммунологии под руководством д.м.н. А.А. Суярова.

1 образец. Н/ч *Bidentis tripartitae* пятикратно экстрагировали 70%-ным этиловым спиртом, после чего шрот высушивали. Затем двукратно экстрагировали водой при температуре 60-70°C и полученный экстракт высушивали. Получили 250,0 г субстанции. Выход составил 2,5% от массы сырья.

2 образец получили аналогично первому, с разницей экстракции полисахаридов холодной водой. Получили 100,0 г субстанции. Выход составил 1% от массы сырья.

3 образец получили аналогично второму, но, не высушивая шрот после спиртовой экстракции, экстрагируя полисахариды холодной водой. Получили 80,0 г субстанции. Выход составил 0,8% от массы сырья.

4 образец получили аналогично третьему, только экстрагируя полисахариды при температуре 60-70°C. Получили 140,0 г субстанции. Выход составил 1,4% от массы сырья.

5 образец. Н/ч *Bidentis tripartitae* трехкратно экстрагировали водой при температуре 60-70°C и полученные экстракты высушивали. Получили 375,0 г субстанции. Выход составил 3,75% от массы сырья.

Сопоставление выхода и иммуностимулирующей активности образцов субстанции «Иммунокор экстракт сухой» приведены в табл. 2.

Таблица 2

Выход и иммуностимулирующая активность полисахаридов в зависимости от способа их получения

№ образца субстанции	Выход субстанции, г	Выход субстанции, % к массе сырья	Иммуностимулирующий индекс активности субстанции
1	250	2,5	2,12
2	100	1,0	2,18
3	80	0,8	1,53
4	140	1,4	1,56
5	375	3,75	2,32

Исследованные пять образцов субстанции «Иммунокор экстракт сухой» показали, что все они стимулируют гуморальный иммунитет, усиливая процесс антителообразования у мышей. Как видно из табл. 2 по выходу и по иммуностимулирующему свойству образец № 5 превосходит остальные.

Оптимизация процесса экстракции. Для оценки степени влияния факторов на экстракцию полисахаридов из н/ч *Bidentis tripartitae* применяли метод математического планирования эксперимента по Боксу–Уильсону. При этом выбрали следующие факторы: X_1 – температура экстракции (30, 50, 70 °C); X_2 – продолжительность процесса (1, 2, 3 час); X_3 – гидромодуль (1:6, 1:8, 1:10); X_4 – степень измельчения сырья (4, 5, 8 мм); X_5 – соотношение высоты экстрактора к диаметру.

Эксперименты проводили с генерирующими соотношениями $X_4 = X_1 X_2$, $X_5 = X_1 X_3$ X_4 , типа 2^{5-2} и получили следующее уравнение регрессии:

$$Y = 2,36875 + 0,35625 X_1 + 0,39375 X_2 + 0,38125 X_3 + 0,50625 X_4 + 0,04375 X_5$$

На основе результатов проведенных исследований, выявлены оптимальные условия экстракции из сырья, а именно экстракция водой при

температуре 70 °С, времени экстракции – 3 ч и степени измельчения сырья 4мм при гидромодуле 1:10.

Динамика экстракции. Установлено, что полисахариды из н/ч *Bidentis tripartitae* необходимо извлекать трехкратной экстракцией водой. При этом время, необходимое для настаивания при первом и втором контактах фаз должно быть не менее 3 часа, при третьем - 2 часа. За три слива степень извлечения экстрактивных веществ водой составила 3,8 % к массе сырья.

Сушка экстракта. Для подбора типа сушильного аппарата нами проведен ряд экспериментов. Для получения стабильной при хранении и удовлетворительной по товарному виду субстанции мы изучили процесс сушки в различных установках, таких как вакуумно-сушильный шкаф (марка ШСВ-45К), сушилка с инфракрасным излучением (марка ИКС-2М), распылительная сушилка форсунчатого типа (марка Anhydro No. 2). На основе полученных данных для сушки водного экстракта субстанции «Иммунокор экстракт сухой» выбрали распылительную сушилку.

По результатам исследования подбора параметров сушки водного экстракта н/ч *Bidentis tripartitae* в распылительной сушилке установили следующие условия: массовая доля сухих веществ подаваемого раствора должна быть не более 15%; температура сушильного агента на входе – 180-190°С, выходе – 85-90°С; скорость подачи раствора – 5,5 л/ч*м³; Давление подачи раствора 0,2 МПа.

Описание технологии получения субстанции «Иммунокор экстракт сухой». На основе полученных результатов разработан промышленный способ получения субстанции «Иммунокор экстракт сухой» из н/ч *Bidentis tripartitae*, заключающийся в следующем. Воздушно-сухое сырье измельчают, трехкратно экстрагируют при температуре 60-70 °С. Объединенные экстракты охлаждают, отфильтровывают и сгущают до 1/3 части и сушат в распылительной сушилке. Выход субстанции «Иммунокор экстракт сухой» составляет 12,2 % к массе сырья.

В четвертой главе диссертации под названием **«Разработка технологии получения субстанции «Сухой экстракт трибулуса» на основе фураностаноловых сапонинов н/ч *Tribulus terrestris*»** обсуждены результаты экспериментов по разработке технологии производства субстанции «Сухой экстракт трибулуса».

Субстанция «Сухой экстракт трибулуса» на основе фураностаноловых сапонинов из н/ч *Tribulus terrestris* должна отвечать требованиям Британской фармакопеи, согласно которой содержание фураностаноловых сапонинов должно быть не менее 45% в пересчете на протодиосцин (C₅₁H₈₄O₂₂, М.м. 1049,2).

В используемом нами для экспериментов сырье содержание суммы фураностаноловых сапонинов составило 2,5 % от массы сырья.

*Процесс экстракции н/ч *Tribulus terrestris*.* Установлены следующие параметры экстракции фураностаноловых сапонинов из н/ч *Tribulus terrestris*: экстрагент – 70% этиловый спирт; степень измельченности сырья – 2-6 мм; температура процесса – 20-30 °С.

Оптимизация процесса экстракции н/ч Tribulus terrestris. Для определения условий максимального выхода фураностаноловых сапонинов из н/ч *Tribulus terrestris* провели оптимизацию по методу Бокса–Уилсона.

После статистической обработки экспериментальных данных получено следующее уравнение регрессии:

$$Y = 27,95 + 5,125 X_1 + 6,7125 X_2 + 1,675 X_3 + 3,9625 X_4 + 0,3625 X_5$$

Были вычислены коэффициенты регрессии однородности дисперсии по критерию Кохрена ($G_{\text{экс}} < G_{\text{кр}} : 0,2947 < 0,6798$) и адекватности модели по критерию Фишера ($F_{\text{экс}} < F_{\text{таб}} : 1,9209 < 4,5$). По количественному вкладу факторы располагались так: концентрация спирта > температура экстракции > продолжительность процесса > степень измельчения сырья.

Очистка экстракта. Исследования показали, что при обработке кубового остатка, полученного из н/ч *Tribulus terrestris*, хлороформ и дихлорметан одинаково извлекают сопутствующие вещества. Продолжая эксперименты, установили, что при обработке хлороформом удаляется максимальное количество липидоподобных соединений с минимальными потерями фураностаноловых сапонинов. Из предварительно очищенного раствора максимально этилацетатом извлекали малополярные вещества, главным образом, имеющие темную окраску. Такая последовательная очистка позволила снизить потери фураностаноловых сапонинов до трех раз при обработке этилацетатом (табл. 3).

Таблица 3

Влияние гидрофобных экстрагентов на очистку экстракта надземной части якорцев стелющихся от липофильных примесей

Экстрагент	Выход фураностаноловых сапонинов, в % от содержания в сырье	Выход сопутствующих веществ, в % к массе сырья
Хлороформ	3,5	3,2
Дихлорметан	3,7	3,5
Бензин	0,02	1,8
Этилацетат	17,7	5,9

Для извлечения фураностаноловых сапонинов из водного раствора оптимальным растворителем является бутанол. Четвертый слив бутанольного извлечения, полученный после сушки, по содержанию фураностаноловых сапонинов не отвечает требованиям ВФС 42 Уз-3283-2018. Однако объединенные первые четыре слива бутанольного экстракта после сушки содержат не менее 46,0 % фураностаноловых сапонинов. Исходя из этого, для извлечения фураностаноловых сапонинов из очищенного водного раствора предложили четырехкратное экстрагирование бутанолом.

Сушка экстракта. Сушку очищенного водного раствора фураностаноловых сапонинов из н/ч *Tribulus terrestris* осуществляли на распылительной сушилке «ZPG 150» (КНР). В процессе сушки распылительные сушилки одновременно выпаривают и сушат водный раствор биологически активных веществ. Исследование проводили по подбору температуры теплоносителя при входе и выходе (табл. 4).

На основе результатов, приведенных в табл. 4, установлено, что при

сушке водного раствора фураностаноловых сапонинов в распылительной сушилке температура теплоносителя должна быть на входе 165-170 °С, выходе – 85-90 °С.

Таблица 4

Выход и качество субстанции «Сухой экстракт трибулуса» в зависимости от температуры теплоносителя при сушке в распылительной сушилке

Температура теплоносителя, °С		Влажность конечного продукта, %	Выход субстанции, кг
на входе	на выходе		
150	70	8,0	1,19
160	75	5,4	1,29
165	85	4,0	1,44
170	90	2,6	1,40
175	95	1,4	1,32

Установлено, что при получении субстанции «Сухой экстракт трибулуса» содержание сухого остатка водного раствора фураностаноловых сапонинов, подаваемого в распылительную сушилку, должно быть не менее 10% и не более 15% (табл. 5).

Таблица 5

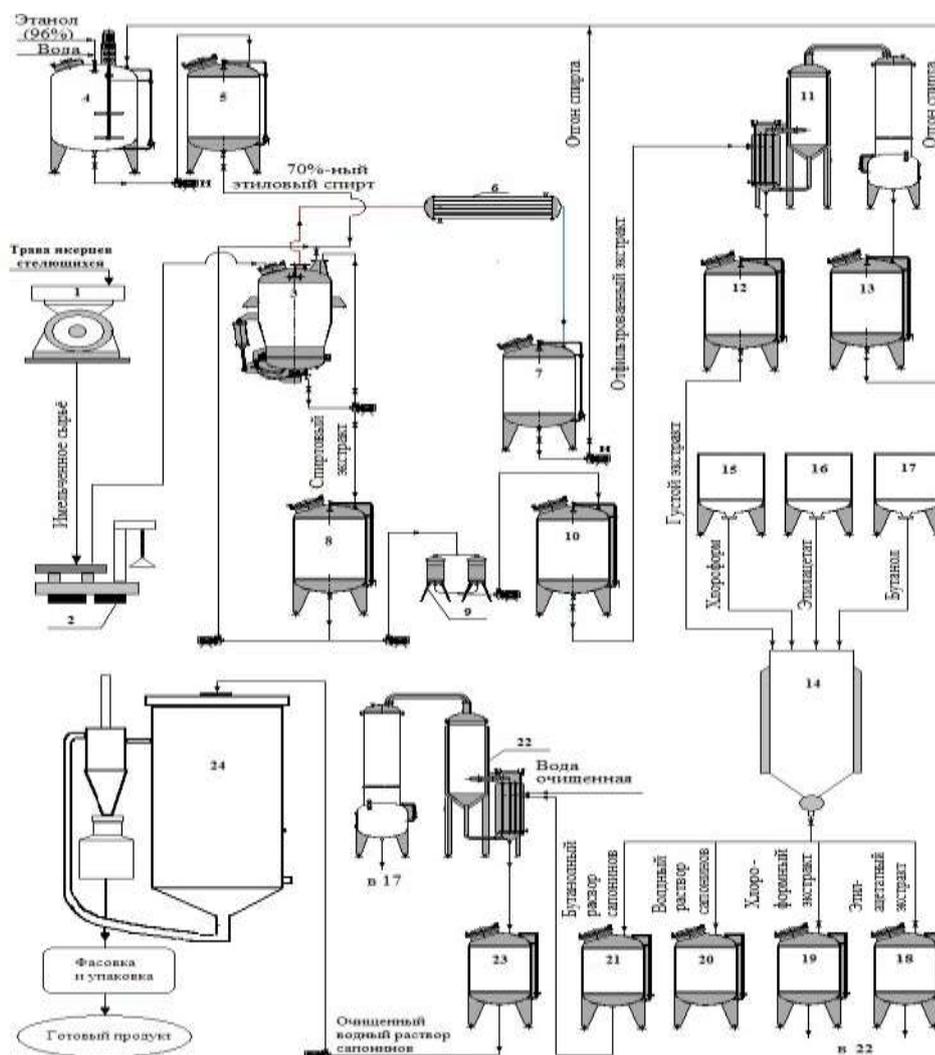
Выход и качество субстанции «Сухой экстракт трибулуса» в зависимости от концентрации подаваемого раствора в распылительную сушилку

Концентрация раствора, % сухого остатка	Влажность субстанции, %	Выход субстанции, кг к массе сырья	Цвет субстанции
5	6,8	1,27	Светло коричневый
10	4,2	1,45	Светло коричневый
15	2,5	1,44	Коричневый
20	2,2	1,38	Темно коричневый
25	1,6	1,32	Темно коричневый

Оптимизация процесса сушки субстанции «Сухой экстракт трибулуса». Для определения режима сушки субстанции «Сухой экстракт трибулуса» в распылительной сушилке «ZPG 150» провели оптимизацию на основе плана типа латинский квадрат 3х3. Наибольший выход субстанции получен при следующих условиях: скорость подачи раствора – 80 л/ч, скорость вращения распылительной головки – 8000 об/мин и скорость теплоносителя 2000 кг/ч.

На основе полученных результатов разработана технология производства субстанции «Сухой экстракт трибулуса» (рис. 8).

Измельченную на молотковой мельнице (1) и взвешанную на весах (2) н/ч *Tribulus terrestris* в количестве 50,0 кг загружают в экстрактор (3). В экстрактор (3) заливают из мерника (4) 215,0 л 70% этилового спирта и экстрагируют в течение 8-10 часов при комнатной температуре. Первый этанольный экстракт в количестве 145,0 л отфильтровывают через пресс-фильтр (9) в сборник. В экстрактор (3) заливают из мерника (4) 145 л 70%-ного этилового спирта и проводят вторую экстракцию, затем проводят третью - шестую экстракции аналогично второй. Получают 870,0 л отфильтрованного



1 – мельница, 2 – весы, 3 – экстрактор, 4,15,16,17 – мерники, 5,7,8,10,12,13,18,19,20,21,23 – сборники, 6 – теплообменник, 9 – пресс-фильтр, 11, 22 – выпарной аппарат, 14 – реактор, 24 – распылительная сушилка.

Рис. 8. Аппаратурная схема производства субстанции «Сухой экстракт трибулуса»

спиртового экстракта, который порциями по 20,0-25,0 л подают в выпарной аппарат (11). Упаренный спиртовой экстракт в количестве 25,0 л сливают в реактор (14), сюда же из мерника (15) подают 25 л хлороформа, тщательно перемешивают и оставляют на 30 минут для расслаивания фаз. Водный слой отделяют, промывают еще 2 раза тем же растворителем. К очищенному водному раствору фуро-станоловых сапонинов в реакторе (14) из мерника (16) подают этилацетат. Массу перемешивают в течение 10 минут, дают отстояться в течение 10-20 минут. После отстаивания этилацетатный слой отделяют. Затем в реактор подают новую порцию этилацетата и проводят вторую экстракцию аналогично первой.

В реактор (14) с очищенным водным раствором фуро-станоловых сапонинов из мерника (17) подают бутанол. Массу перемешивают в течение 15 минут, оставляют для отстоя до полного расслоения. После отстаивания нижний слой – водный раствор сливают, бутанольный экстракт направляют в сборник

(21). Экстракцию повторяют еще 3 раза. Полученное бутанольное извлечение порциями по 10–15 л направляют в выпарной аппарат (22) для сгущения. В конце процесса в выпарной аппарат (22) подают 45 л воды и концентрируют до полного удаления бутанола. Получают 15 л очищенного водного раствора фуростаноловых сапонинов, который направляют в сборник (23).

Водный раствор фуростаноловых сапонинов сушат в распылительной сушилке «ZPG 150» (24) при температуре теплоносителя на входе 170 °С, выходе 90 °С, подавая раствор со скоростью 80 л/ч, при скорости вращения распылительной головки 8000 об/мин и скорости теплоносителя 2000 кг/ч.

Высушенный продукт собирают в сборнике. После сушки получают 1,6 кг субстанции «Сухой экстракт трибулуса» с содержанием фуростаноловых сапонинов 48%. Выход субстанции составляет 3,2 % к массе сырья, выход фуростаноловых сапонинов – 61,5% от содержания в сырье.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод экстракции флавоноидов 70%-ным этиловым спиртом и полисахаридов водой, позволивший комплексно перерабатывать надземную часть *Bidentis tripartitae*, который даст возможность производить противоаллергический, а также иммуностимулирующий препарат из одного сырья.

2. Методом математического планирования эксперимента установлены оптимальные режимы экстракции, обеспечивающие извлечение флавоноидов и полисахаридов из надземной части *Bidentis tripartitae*, и фурастаноловых сапонинов из надземной части *Tribulus terrestris* более 96 % от содержания в сырье.

3. Разработана оптимальная схема очистки экстрактов методом жидкостно-жидкостной экстракции с последующей сушкой флавоноидов с добавлением микрокристаллической целлюлозы, которая рекомендована для использования в промышленной технологии производства субстанции экстракта череды сухого из надземной части *Bidentis tripartitae*.

4. Предложены оптимальные режимы сушки полисахаридов и фуростаноловых сапонинов на распылительной сушилке для производства субстанций иммунокора и сухого экстракта трибулуса.

5. На основе полученных результатов организованы линии производства субстанций разработанных препаратов, на которых показан воспроизводимость разработанных технологий с получением 5 серий субстанций, отвечающих требованиям нормативно-технической документации.

6. На основе фракционирования фуростаноловых сапонинов от балластных веществ в зависимости от динамики, в «Научно-технологическом центре по требованиям GMP» Института химии растительных веществ из надземной части *Tribulus terrestris*, произрастающего в Узбекистане, произведено 400 кг субстанции «Сухой экстракт трибулуса» с содержанием фуростаноловых сапонинов 45% и в соответствии с контрактом реализовано ИП «Nobel Pharmsanoat».

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02.30.01.2020.K/T.104.01 AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF
PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

HAJIBAEV TEMURBEK ATAHANOVICH

**DEVELOPMENT OF PRODUCING TECHNOLOGY OF DRY EXTRACTS
FROM *BIDENTIS TRIPARTITAE* AND *TRIBULUS TERRESTRIS***

02.00.10 - Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2020

The theme of dissertation doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number of B2017.4.PhD/T497

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:

Khalilov Ravshanjon Muratdjanovich
doctor of science in technical

Official opponents:

Gusakova Svetlana Dmitrievna
doctor of science in chemistry, professor

Karieva Ekut Saidkarimovna
doctor of science in pharmacy, professor

Leading organization:

Institute of bioorganic chemistry

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 the study objective is the development of production technologies for the of dry extracts from the aerial parts of *Bidentis tripartitae* and *Tribulus terrestris*, growing on the territory of the Republic of Uzbekistan.

The objects of study are the aerial parts of medicinal plants *Bidentis tripartitae* L. and *Tribulus terrestris* L., growing on the territory of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the dissertation research is as follows:

the optimal parameters were established of the extraction processes of flavonoids and polysaccharides from the aerial part of *Bidentis tripartitae*, as well as furostanol saponins from the aerial part of *Tribulus terrestris*;

the first time proven that biologically active compounds from the aerial part of *Bidentis tripartitae* the flavonoids exhibit anti-allergic activity and polysaccharides show immunostimulating activity;

the proved possibility of fractionation the furostanol saponins from the aerial part *Tribulus terrestris* off ballast substances by extraction in the liquid - liquid system depending on the dynamics of the process by changing the polarity of the extractant;

the first time on the basis of studying various methods of drying an aqueous extract of polysaccharides from the aerial part of *Bidentis tripartitae* and an aqueous solution of furostanol saponins from the aerial part of *Tribulus terrestris*, it was found that spray drying is the most rational method, and for flavonoids from the aerial part of *Bidentis tripartitae*, vacuum drying with the addition of additives;

development of complex technology for the deep processing of the aerial part of *Bidentis tripartitae*, which allows to obtain the substances “Dry extract *Bidentis tripartitae*” anti-allergic drug «Allergodaf» and «Dry extract Immunocor» immunostimulating drug «Immunokor»;

development of technology was for obtaining of the substances «Dry extract Tribulus» from the aerial part of *Tribulus terrestris* containing at least 45% furostanol saponins (by requirements of the British Pharmacopoeia).

Implement the research results. On the basis of the obtained scientific results on the development of technologies for the isolation of substances from the studied objects:

patent from the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan (No. IAP 05730 of 12.25.2018) was obtained for a method for producing flavonoids from *Bidentis tripartitae*. The results of scientific research made it possible to develop a new drug for the treatment of allergic diseases;

permission was obtained from State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardizing of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for the use of the substance «Dry extract Tribulus» (DV/M/ 02002/02/18 certification of 02.20.2018) and the medicinal plant raw materials «*Tribulus terrestris* herbs» (DV/M/ 02367/12/18 certification of 12.07.2018) in medical practice, which allowed the introduction of a domestic preparation of general tonic effect based on

local raw materials (reference of State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardizing of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 29/04-0461 of 07.02.2020);

On the basis of the Scientific and Technological Center for GMP Requirements of the Institute of Chemistry Plant Substances, was established serial production of the substance “Dry extract Tribulus”, as a result on foreign enterprises «Nobel Pharmsanoat» LLC were produced and exported 11844 packs of tablets “Tales Energo” No.30 coated shell (reference of the Agency for the Development of the Pharmaceutical Industry No. 25-06/3389 of 12.24.2019).

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, list of references and applications. The scope of the dissertation is 138 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Котенко Л.Д., Хажобаев Т.А., Суяров А.А., Халилов Р.М., Абдуллаев Н.Д., Сагдуллаев Ш.Ш. Стандартизация травы череды трехраздельной // Фармацевтический вестник Узбекистана. –Ташкент, 2015. –№ 1. –С. 20-23 (02.00.00. №5).
2. Суяров А.А., Алимова М.Т., Халилов Р.М., Хажобаев Т.А. Влияние на гуморальный иммунитет образцов субстанций полисахаридов череды трехраздельной, полученных в полупромышленных установках // Фармацевтический журнал. –Ташкент, 2016, –№2. –С. 116–120 (02.00.00. №2).
3. Hajibaev T.A., Khalilov R.M., Sagdullaev Sh.Sh. Optimization and dynamics of the extraction process of polysaccharides from the *Bidentis tripartite* // Uzbek Biological Journal. –Tashkent, 2017. –№4. –P. 25-28 (03.00.00. №5).
4. Котенко Л.Д., Хажобаев Т.А., Суяров А.А., Халилов Р.М., Мадрахимов Ш.Н. Технология и стандартизация антигистаминного, противоаллергического препарата на основе флавоноидов из травы череды трехраздельной // Фармацевтический вестник Узбекистана. –Ташкент, 2018. –№2. –С. 16-21 (02.00.00. №5).
5. Хажобаев Т.А., Халилов Р.М. Разработка технологии получения сухого экстракта на основе флавоноидов из травы череды трехраздельной // Universum: технические науки : электрон. научн. журн. – Москва, 2018. – №1(58). –С. 71-76 (02.00.00. №1).
6. Хажобаев Т.А., Халилов Р.М. Экстракция флавоноидов из травы *Bidentis tripartite* L // Химия и химическая технология. – Ташкент, 2018. – №3. –С. 72-75 (02.00.00. №6).
7. Арипова Т.У., Сагдуллаев Ш.Ш., Суяров А.А., Жапоров О.К., Абдуллаев Н.Д., Турахожаев М.Т., Абдукадиров И.Т., Халилов Р.М., Мадрахимов Ш.Н., Котенко Л.Д., Реджепов Ж., Хажобаев Т.А. Способ получения средства, обладающего противоаллергическим действием // Патент Республики Узбекистан № IAP 05730. Бюллетень, 2019. –№1. –С 53-54.

II бўлим (II часть; II part)

8. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Мухторов Ш.М., Халилов Р.М., Хажобаев Т.А., Камилов Х.М., Фозилжонова М.Ш., Алимжанова Л.И. Флавоноидлардан олинган гидрофоб асос иштирокидаги суртма дори воситасининг ҳар хил миқдорларда контактли аллергия дерматитга таъсири // Назарий ва клиник тиббиёт. – Тошкент, 2019. –№4. –С. 28-31 (03.00.00. №4).
9. Ибрагимов Т.Ф., Халилов Р.М., Комилов Х.М., Умарова Г.К., Хажобаев Т.А., Махмудова Б.Ш. Технические условия Ts 03535440-

021A:2016 по производству биологической активной добавки «Сухой экстракт якорцев стелющихся» // зарегистрированы в «O'ZSTANDART AGENTLIGI» под номером 1121005978 от 22.12.2016. –Ташкент, –12 с.

10. Сагдуллаев Ш.Ш., Халилов Р.М., Хажобаев Т.А., Ибрагимов Т.Ф., Махмудова Б.Ш. Технологическая инструкция ТИ 03535440-021A:2017 по производству биологической активной добавки «Сухой экстракт якорцев стелющихся» // Утверждена в ИХРВ АН РУз от 08.02.2017. –Ташкент, –14 с.

11. Сагдуллаев Ш.Ш., Пайзиев И.Б., Ибрагимов Т.Ф., Халилов Р.М., Комилов Х.М., Умарова Г.К., Махмудова Б.Ш., Хажобаев Т.А., Муталова Д.К. ВФС 42Уз-3282-2018 «Трава якорцев стелющихся» на сырье для получения сухого экстракта трибулуса // Утверждена в ГУККЛСМТ МЗ РУз от 20.02.2018. –Ташкент, –8 с.

12. Сагдуллаев Ш.Ш., Пайзиев И.Б., Ибрагимов Т.Ф., Халилов Р.М., Махмудова Б.Ш., Хажобаев Т.А., Муталова Д.К., Мирзаев Ю.Р. ВФС 42Уз-3283-2018 на «Сухой экстракт трибулуса» // Утверждена в ГУККЛСМТ МЗ РУз от 20.02.2018. –Ташкент, –9 с.

13. Нигматуллаев А.М., Халилов Р.М., Хажобаев Т.А., Котенко Л.Д. Инструкция по сбору и сушке надземной части череды трехраздельной // ЎЗР Давлат статистика қўмитасининг доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш “Шифобахш” маркази билан келишилган – Тошкент, 2019. –4 с.

14. Нигматуллаев Б.А., Халилов Р.М., Ибрагимов Т.Ф., Хажобаев Т.А., Муталова Д.К., Махмудова Б.Ш. Инструкция по сбору и сушке надземной части якорцев стелющихся // ЎЗР Давлат статистика қўмитасининг доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш “Шифобахш” маркази билан келишилган – Тошкент, 2019. –4 с.

15. Хажобаев Т.А., Котенко Л.Д., Суяров А.А., Халилов Р.М. Количественное определение суммы флавоноидов в траве череды трехраздельной // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. – Ташкент, 2015. –С. 125.

16. Ибрагимов Т.Ф., Хажобаев Т.А., Ли А.В., Жанибеков А.А. Технология и стандартизация лекарственной субстанции на основе *Tribulus Terrestris* L // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. – Ташкент, 2015. –С. 160.

17. Hajibaev T.A., Madrahimov Sh.N., Khalilov R.M., Suyarov A.A. Development of technology for obtaining tablets of *Bidens tripartita* dry extract // 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – Antalya, 2015. –P. 144.

18. Hajibaev T.A. Extraction of flavonoids from crass *Bidentis tripartite* L // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – Tashkent, 2017. – P. 181.

19. Hajibaev T.A., Khalilov R.M. Process of drying of water extract from *Bidentis tripartite* // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – Tashkent, 2017. – P. 237.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналы» тахририятида
тахрирдан ўтказилди (00.00.2020)

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.