

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ТУРДИЕВА ЗИЛОЛА ВАХОБДЖАНОВНА

***ZIZIPHUS JUJUBE MILL.* МЕВАСИ АСОСИДА ГИПОТЕНЗИВ ДОРИ
ВОСИТАСИНИ ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯСИ**

15.00.01 – Дори технологияси

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Турдиева Зилола Вахобджановна

Ziziphus jujube Mill. меваси асосида гипотензив дори воситасини олиш
технологияси.....3

Турдиева Зилола Вахобджановна

Разработка технологии гипотензивных лекарственных средств на основе
плодов Ziziphus jujube Mill..... 21

Turdieva Zilola Vakhabdjanovna

Development of technology of hypotensive medicines based on the fruit of
Ziziphus jujube Mill39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works42

ТУРДИЕВА ЗИЛОЛА ВАХОБДЖАНОВНА

***ZIZIPHUS JUJUBE MILL.* МЕВАСИ АСОСИДА ГИПОТЕНЗИВ ДОРИ
ВОСИТАСИНИ ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯСИ**

15.00.01 – Дори технологияси

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Far48 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Азизов Умархон Мухтарович

кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Тўхтаев Ҳаким Раҳманович

фармацевтика фанлари доктори, профессор

Абдулладжанова Нодира Гуломжановна

кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё технология институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Ф.Дусматов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси ўринбосари, ф.ф.д., доцент

Ё.С Кариева

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

Ф.Ф. Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, гипертония касаллигининг улуши (35,5%) умумий ўлим бўйича 10 та асосий хавфли факторлар орасидадир. Тадқиқотчиларнинг баҳосига кўра, юқори қон босими йилига 9 млн. ўлим ҳолатларига сабаб бўлмоқда. Шуларни инобатга олган ҳолда, маҳаллий доривор ўсимликлардан самарадорлиги бўйича хорижий аналоглардан кам бўлмаган гипотензив дори воситаларни ишлаб чиқиш замонавий фармацевтика саноатининг муҳим вазифаларидан биридир.

Бугунги кунда доривор ўсимлик хом ашёларидан турли агрегат ҳолатидаги экстрактларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш, уларнинг асосида қўллаш учун қулай дори шакллари яратиш, сифатини баҳолаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада доривор ўсимликлардан биологик фаол моддаларни ажралиб чиқишига турли омилларни таъсирини ўрганиш, замонавий асбоб-ускуналардан фойдаланган ҳолда экстрактлар олиш технологиясини ва улар асосида дори турларини ишлаб чиқиш, яроқлилиқ муддатларини белгилашни тақозо этмоқда.

Республикамизда маҳаллий доривор ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддалар асосида дори воситаларни ишлаб чиқаришни йўлга қўйган ҳолда сифатли ва безарар препаратлар ассортиментини кенгайтиришга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, экспортбоп дори воситалар таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

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

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт

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

ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Диссертация изланишларда қўлланилган *Ziziphus jujube* Mill. (унаби, жилон жийда) ўсимлиги баргларининг фармакогностик таснифи ва фармакологик фаоллигини ўрганиш бўйича Х.Х.Холматов, У.А.Ахмедов, Х.М.Комиловлар томонидан олиб борилган изланишлар алоҳида ўрин тутмоқда.

Дунё миқосида тадқиқотчилар L.Bai, H.Zhang, Q.Liu ва Y.Zhao томонидан *Ziziphus jujube* Mill. (унаби, жилон жийда) меваси асосий биологик фаол компонентларининг таркиби ўрганилиб, уларга кимёвий характеристика берилган. S.C.Chang, B.Y.Hsu, B.H.Chen томонидан *Ziziphus jujube* Mill. полисахаридлари структурасини текшириб, уларнинг антиоксидант фаоллигига баҳо берилган. И.Р.Гаприндашвили, В.В.Кутубидзе ва Т.Х.Мамулаишвили ушбу ўсимлик мевасининг биокимёвий таҳлилини ўтказишган. О.Д.Барнаулов унабининг юрак қон-томир тизими касалликларда, хусусан, гипертония, юрак хасталиги, ўткир миокард инфарктида ва б. қўлланиши долзарблигини кўрсатган.

Мазкур диссертация иши илк бор *Ziziphus jujube* Mill. мевасидан куруқ экстракт олиш, унинг асосида капсула дори шаклининг таркиби ва технологиясини яратиш, сифат меъёрларини аниқлаш, фармакологик ҳоссалари ва безарарлигини ўрганиш, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти тадқиқот ишлари режасининг А-11-003 «Жилон жийда (зизифус) меваси асосида гипотензив дори воситасини яратиш ва технологиясини ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй) ҳамда ИЗ-2017091550 «Маҳаллий доривор ўсимлик асосида гипотензив “Унабин” дори воситасини ишлаб чиқаришни ўзлаштириш» (2018-2019 йй) мавзусидаги амалий ва инновацион лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади унаби меваси куруқ экстрактини олиш ва унинг асосида гипотензив таъсирга эга бўлган “Ююзин” капсула дори шакли таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ziziphus jujube Mill. мевасини экстракция қилишнинг мақбул шароитларини излаб топиш ва асосий технологик параметрларнинг оптимизациясини ўтказиб, унаби меваси куруқ экстрактини олиш;

унаби меваси куруқ экстракти асосида капсула дори шаклини олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

унаби меваси куруқ экстракти ва “Ююзин” капсула дори шакли учун сифат назоратини амалга ошириш;

таклиф этилаётган капсула учун “Эриш” тестини ишлаб чиқиш;

унаби куруқ экстракти ва капсула дори шаклининг сақланиш шароитлари ва яроқлилиқ муддатини белгилаш;

капсула дори шаклидаги «Ююзин» препаратининг гипотензив таъсири

ва беззарарлигини ўрганиш;

олинган натижаларни умумлаштириб, унаби куруқ экстракти ва капсула дори шаклини ишлаб чиқаришга ва тиббиётда қўллашга рухсат олиш учун меъёрий ҳужжатлар лойиҳаларини ишлаб чиқиш ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК га топшириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида *Ziziphus jujube* Mill. (унаби) меваси куруқ экстракти, «Ююзин» капсула дори шакли олинган.

Тадқиқотнинг предмети *Ziziphus jujube* Mill. мевасининг куруқ экстракти ва унинг асосида капсулани олиш технологиясини яратиш, сифат ва миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш ҳамда тегишли меъёрий ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Ишни амалга оширишда замонавий технологик, физикавий, физик-кимёвий (спектрофотометрия, титриметрия), биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор *Ziziphus jujube* Mill. меваси куруқ экстрактини олиш технологияси ишлаб чиқилган, экстракция жараёнининг мақбул шароитлари аниқланган;

«Ююзин» капсула дори шаклининг технологияси ишлаб чиқилган;

Ziziphus jujube Mill. меваси куруқ экстракти ва капсула дори шаклининг сифат меъёрлари ишлаб чиқилган;

куруқ экстракт ва капсула дори шакли кўринишидаги препаратнинг гипотензив фаоллиги ва беззарарлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ziziphus jujube Mill. куруқ экстракти ва унинг асосида ишлаб чиқилган капсула дори шакли учун сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддати асосланган;

Ziziphus jujube Mill. куруқ экстракти ва капсула дори шакли учун тажриба-саноат регламентлари ва тегишли меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий доривор ўсимлик *Ziziphus jujube* Mill. хом ашёсидан гипотензив таъсирга эга куруқ экстракт олишнинг мўътадил усулини ишлаб чиқиш ва у асосида капсула таркибини танланганлиги ва технологияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти *Ziziphus jujube* Mill. ўсимлигидан олинган куруқ экстрактга «Navkar Group» МЧЖ билан

ҳамкорликда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК томонидан тасдиқланган. «Ююзин» капсулаларига клиник синовларни ўтказишга рухсат берилганлиги, импорт ўрнини босувчи гипотензив препаратлар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Ziziphus jujube Mill.* меваси асосида гипотензив дори воситасини олиш технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Navkar Group» МЧЖ билан ҳамкорликда «Ююзин» субстанцияси ва капсула дори шакли учун тажриба-саноат регламентлари тасдиқланган (ОПР 42 Уз-03873/04610617-1097-2019, ОПР 42 Уз-03873/0461061-1100-2019). Натижада гипотензив таъсирга эга бўлган дори воситасининг ишлаб чиқариш технологиясини ўзлаштириш имконини берган;

Ziziphus jujube Mill. меваси қуруқ экстракти учун меъёрий ҳужжатлар «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК томонидан тасдиқланиб, ишлаб чиқариш ҳамда тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат берилган (КФМ 42 Уз-25389499-3762-2019). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши гипертония касаллигини самарали даволаш имконини берган;

капсула дори шакли кўринишидаги «Ююзин» препаратига клиник синовлар учун рухсат берилган (ЎЗР ССВнинг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати, «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК Фармакология қўмитаси Президиумининг 2020 йил 15 январдаги 1-сонли мажлис қарори). Натижада маҳаллий хом ашё асосида самарали дори воситасини ишлаб чиқариш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 3 та республика илмий - амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор

йўналишларига мослиги кўрсатилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маъ-лумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Гипотензив препаратлар замонавий фармацевтик бозорининг ўзига хос жиҳатларини ўрганиш**» деб номланувчи биринчи бобида халқ табobati ва тиббиётда қўлланилувчи гипотензив воситалар ва ўсимликлар ҳақида адабиёт маълумотлари келтирилган. Абадиётлар шарҳида гипертония касаллигини келтириб чиқарувчи сабаблар, қон босимини туширувчи дори воситаларининг таъсир кўрсатиш механизмлари тўғрисида замонавий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган. Соғлиқни сақлаш тизимининг катта эҳтиёжи туфайли ноҳўя таъсирларга эга бўлмаган, арзон, гипотензив фаоликка эга бўлган табиий дори воситаларни излаб топиш, хусусан, маҳаллий *Ziziphus jujube* Mill. ўсимлиги асосида самарали препаратларни яратиш истиқболга эга эканлиги кўрсатиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотда қўлланилган хом ашёлар ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида танланган тадқиқот объектларининг асосланиши, асосий ва ёрдамчи моддалар таҳлили ҳамда ишлатилган тадқиқот усуллари бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ziziphus jujube** Mill. меваси қуруқ экстрактини олиш технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган учинчи боби олиш технологиясини ишлаб чиқишга, сифатини баҳолашга ва ушбу ишлаб чиқариш чизмасини саноат шароитида синовдан ўтказишга бағишланган.

Унаби мевасини экстракция қилишнинг оптимал шароитларини танлаш мақсадида турли хил майдалик даражасига (2 мм дан кичик; 2,0-3,5 мм; 3,5 мм дан катта) эга бўлган хом ашё билан тадқиқотлар ўтказилди. Изланишлар 70-80 °С хароратдаги сув билан 120 дақиқа давомида экстракция қилинганда олиб борилди. Натижалар 1 жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Экстрактив моддалар унумига хом ашёнинг майдалик даражасини боғлиқлиги (харорат 70-80 °С, вақт 120 дақ)

т/р	Майдалик даражаси, мм	Экстрактив моддалар унуми, %
1.	2 мм дан кичик	Қийин филтрланади
2.	2,0-3,5	50,9
3.	3,5 ммдан катта	44,1

1-жадвалдан кўриниб турганидек, унаби мевасининг оптимал майдалик даражаси 2,0 - 3,5 мм га тенг бўлди. Бунда экстрактив моддаларнинг ажралиб чиқиши 3,5 мм дан катта бўлган хом ашёдан фойдаланилгандан кўра кўп бўлди. Майдалик даражаси кичик бўлганда (2 мм дан кичик) ажратма лойқаланиб, қийин филтрланди. Кейинги изланишлар учун майдалик даражаси 2,0-3,5 мм бўлган хом ашё қўлланилди.

2-жадвалда унаби мевасининг экстракция жараёнига экстрагент табиатининг таъсири натижалари келтирилган. Натижаларга асосан оптимал

экстрагент сифатида сув олинган.

2-жадвал

**Экстрактив моддалар унумининг экстрагент турига боғлиқлиги
(харорат 70-80 °С, вақт 120 дақ)**

т/р	Экстрагент	Экстрактив моддалар унуми, %
1.	Тозаланган сув	54,1
2.	40 % спирт	50,4
3.	70 % спирт	31,7
4.	90 % спирт	20,3

Ўсимлик хом ашёсининг экстракция тезлигига ҳарорат омили катта таъсир кўрсатади. Шу сабабли, 30-40 °С, 50-60 °С, 70-80 °С, 90-100 °С оралиқдаги ҳароратларнинг таъсири ўрганилди. Табиийки, ҳарорат ошиши билан экстрактив моддаларнинг унуми ҳам ошди. 70-80 °С хом ашёни ориқлаши паст ҳароратларга нисбатан тезроқ кечди. Натижалар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

**Экстракция жараёнида ҳароратнинг экстрактив моддалар унумига боғлиқлиги
(гидромодуль 1:20, вақт 120 дақ)**

т/р	Ҳарорат, °С	Экстрактив моддалар унуми, %
1.	30-40	31,8
2.	50-60	35,7
3.	70-80	55,5
4.	90-100	57,5

3-жадвалдан кўришиб турганидек, ҳароратнинг ушбу кўрсаткичдан оширилиши мақсадга мувофиқ бўлмади, чунки экстрактив моддаларнинг ажралиб чиқишини сезиларли оширмади ҳамда кўшимча энергияни сарфлашни талаб қилади. Шундай қилиб, унаби мевасининг экстракцияси учун оптимал ҳарорат 70-80 °С тенг деб танлаб олинди.

Кейинги изланишларда хом ашё ва экстрагентнинг нисбатини (1:10, 1:20, 1:30, 1:40 и 1:50) аниқлаш бўйича тажрибалар олиб борилди. Олинган натижалар 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвалда кўришиб турганидек, гидромодулни ошиши экстрактив моддаларни ажралиб чиқишини ҳам ошишига олиб келди. 1:30, 1:40, 1:50 гидромодулларда деярли бир-бириги яқин натижалар олинди. Тежамкорлик мақсадида кейинчалик 1:30 гидромодулдан фойдаланиш мақсадга мувофиқ деб топилди.

4-жадвал

Экстрактив моддалар унумига гидромодул(хом ашё-экстрагент нисбати) нинг таъсири (t=70-80 °С)

т/р	Гидромодуль (хом ашё-экстрагент нисбати), г/мл	Экстрактив моддалар унуми, %
1.	1:10	38,8
2.	1:20	41,4
3.	1:30	54,4
4.	1:40	56,1
5.	1:50	57,0

Экстрактив моддалар унумига экстракция вақтининг таъсирини ўрганиш учун тажрибалар 30 дақ дан 180 дақ оралиғида, хом ашё майдаланганлик даражаси 2,0 - 3,5 мм, экстрагент – сув, гидромодуль 1:30, экстракция ҳарорати 70-80 °С да олиб борилди (5–жадвал).

5-жадвал

Экстрактив моддалар унумига вақтининг таъсири (t=70-80 °С, гидромодуль 1:30)

№	Экстракция вақти, дақ	Экстрактив моддалар унуми, %
1.	30	45,7
2.	60	49,6
3.	90	50,1
4.	120	54,4
5.	150	55,0
6.	180	55,1

Шундай қилиб, унаби мевасини 2,0 - 3,5 мм майдалиқда, гидромодуль 1:30га тенг бўлганда, экстрагент сифатида сувдан фойдаланилганда, ҳарорат 70-80 °С тенг бўлганда, 120 дақ давомида экстракция қилинганда юқори унум билан экстрактив моддалар олинди.

Унаби меваси қуруқ экстрактини (УМКЭ) олиш учун 100 г майдаланган унаби меваси хом ашёсини ҳажми 2000 мл бўлган экстракторга жойланиб, унга 1500 мл иссиқ сув (1:15) солиниб, 70-80 °С, 60 дақ давомида аралаштириш орқали экстракция (биринчи экстракция) қилинади. Сўнг фильтрлаб, қолдиққа 1000 мл иссиқ сув (1:10) (иккинчи экстракция) солиб, экстракция 30 дақ давом эттирилади. Иккинчи экстракт филтрланади ва қолдиққа 500 мл иссиқ сув солиб (1:5) учинчи экстракция 30 дақ давомида ўтказилади. Олинган сувли экстрактларни қўшиб, суяқ экстракт вакуум остида 65±5 °С ҳароратда ҳайдаш йўли билан қуюқ ҳолатга келтирилади. Олинган қуюқ экстракт вакуум-қуритгичда 65±5 °С да доимий оғирликка келгунча қуритилади. Унаби меваси қуруқ экстрактининг унуми 58 г (58 %) ташкил қилди.

Изланишларнинг кейинги босқичи унаби мевасидан олинган қуруқ экстрактнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини ўрганишга қаратилган бўлди. Унаби меваси қуруқ экстракти РФ Давлат Фармакопеяси талабларига биноан қуйидаги кўрсаткичлар бўйича стандартланди: ташқи кўриниши, чинлиги, қиздирилганда йўқотилган оғирлиги, оғир металллар, биологик фаол моддаларнинг (флавоноидлар, ошловчи моддалар, полисахаридлар) миқдори. Олинган натижалар 6 жадвалда келтирилган.

Натижаларга кўра, сифат кўрсаткичлари бўйича унаби меваси қуруқ экстракти МХ талабаларига мос келади.

Маълумки, ўсимликлардан экстракт олишда унга биологик фаол моддалар комплекси ўтади. Олинган унаби қуруқ экстрактида рутинга нисбатан флавоноидлар йиғиндиси, танинга нисбатан ошловчи моддалар ва полисахаридлар миқдорини аниқлаш мақсадга мувофиқ деб топилди.

Миқдор учун қуйидаги чегаралар белгиланди: рутинга нисбатан флавоноидлар йиғиндиси – 0,2% кам эмас, танинга нисбатан ошловчи моддалар – 5% кам эмас, полисахаридлар – 1,8% кам эмас.

6-жадвал

**Унаби меваси курук экстрактивнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш
натижалари**

т/р	Кўрсаткичлар	Аниқлаш усули	Меъёри	Натижалар
1.	Ташқи кўриниши	Органолептик, ДФ XI	Жигарранг тусли, ўзига хос хид ва ширин мазага эга, гигроскопик кукун	мос
2.	Эрувчанлик	ДФ XI	Сувда, суюлтирилган спиртда эрийди, органик эритувчиларда эримайди.	мос
3.	Чинлиги: -флавоноидлар -ошловчи моддалар -полисахаридлар	кимёвий реакция кимёвий реакция кимёвий реакция	-концентрланган хлорид кислотаси ва магний қириндиси иштирокида қизил ранг ҳосил бўлади. -темир хлорид эритмаси билан реакцияда қора-яшил ранг ҳосил бўлади 95% спирт билан реакцияда тургандан чўкма ҳосил қиладиган ипир-ипир қуйка ҳосил бўлади	мос мос мос
4.	Қиздирилганда йўқотилган оғирлик	ДФ XI	5% кўп эмас	2,05
5.	Оғир металлар	ДФ XI	0,01 % кўп эмас	мос
6.	Микробиологик тозалиги	ДФ XI, 2, 193 б.12.10.2005й даги 2-сон ўзгартиришлар	Категория 3 Б	мос

7-жадвалда унаби меваси курук экстрактивнинг БФМ миқдорининг метрологик тавсифи келтирилган.

7-жадвал

**Унаби меваси курук экстрактивнинг БФМ миқдорининг метрологик
тавсифи**

т/р	БФМ	N	f	\bar{X}	S^2	S	P, %	t (pt)	$\Delta \bar{X}$	E, %	Еўр, %
1.	Ошловчи моддалар	5	4	7,4	0,010000	0,1000	95	2,78	0,004472	3,75	1,68
2.	Флавоноидлар	5	4	0,44	0,000010	0,00100	95	2,78	0,004471	0,63	0,28
3.	Полисахаридлар	5	4	2,2	0,0040625	0,06374	95	2,78	0,079246	8,05	3,60

Субстанциянинг ишлаб чиқариш технологияси саноат шароитида «Navkar Group» МЧДжа яратилган тажриба-саноат ускунасида синовдан ўтказилди. Олиб борилган изланишлар натижасида тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилди (ОПР 42 У3-03873/04610617-1097-2019).

Тажриба натижалари асосида саноат шароитида унаби меваси курук

экстрактини ишлаб чиқиш технологик ва жиҳозли (расм 1) чизмалари яратилди.

Олинган натижалар асосида «Navkar Group» МЧЖ билан ҳамкорликда *Ziziphus jujube* Mill. меваси куруқ экстрактига Корхона фармакопея мақоласи (КФМ 42 Уз-25389499-3762-2019) тайёрланди ва тасдиқланди, ҳамда ишлаб чиқариш ва тиббиётда қўллаш учун рўйхатдан ўтказилганлик тўғрисидаги гувоҳнома олинди (DV/M 02878/11/19).

Диссертациянинг «Унаби меваси куруқ экстракти асосида капсула технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган тўртинчи бобида «Ююзин» капсуласини таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш, сифат ва миқдор кўрсаткичларини баҳолаш, таклиф этилаётган капсулалар учун «Эриш» тестини ишлаб чиқиш ва саноат шароитида ишлаб чиқариш технологиясини синовдан ўтказиш натижалари келтирилган.

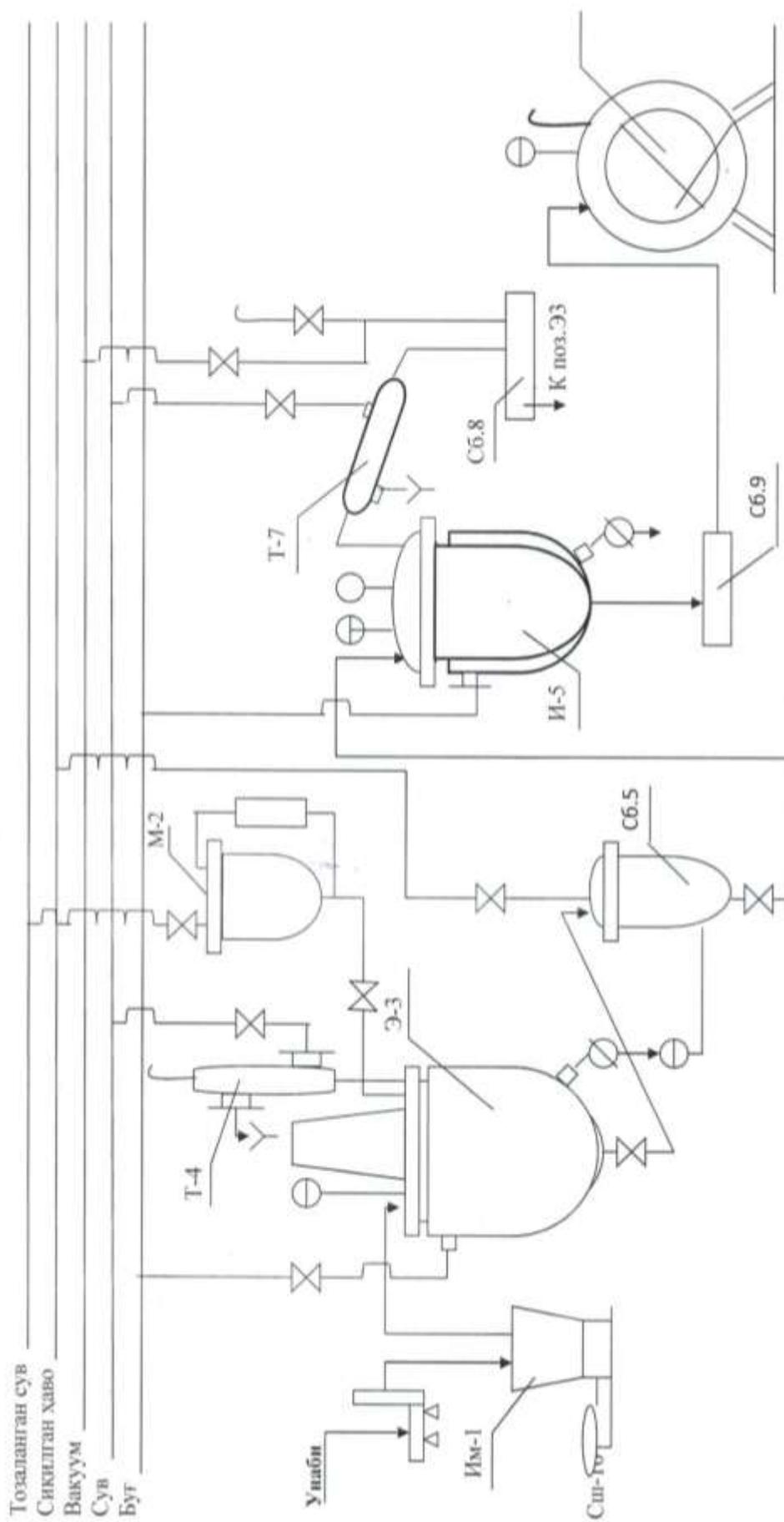
Препаратларнинг қаттиқ дори турлари технологиясини ишлаб чиқишнинг бошланғич босқичида субстанцияларнинг структура-механик ва технологик хоссалари ўрганилади: айнан шу кўрсаткичлар ерданчи моддаларнинг қўлланилишини белгилайди. Унаби меваси куруқ экстракти учун бу йўналишда олиб борилган изланишлар натижалари 8-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

Унаби меваси куруқ экстрактининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

№	Кўрсаткичлар	Ўл.бирлиги	Натижалар
1	Фракцион таркиб:	мкм, %	
	+500		
	-500 +300		
	-300 +200		
	-200 +150		
	-150 +100		
	-100		
2	Сочилувчанлик	кг/с 10 ⁻³	нет
3	Табиий оғиш бурчаги	градус	42
4	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	660,0
5	Қолдиқ намлик	%	5

8-жадвалда келтирилган натижаларга кўра, ўрганилаётган куруқ экстракт майда дисперсли кукун бўлиб, унинг асосий массаси 150-300 мкм ли заррачаларга тўғри келади. Таҳлил кўрсатишича, субстанцияда 5% намлик сақланади, яъни унаби меваси куруқ экстракти гигроскопик моддадир. Айнан заррачаларнинг майда ўлчамлари, уларнинг аморфлиги, ҳамда қолдиқ намликнинг юқори миқдори унаби меваси куруқ экстрактининг сочилувчанлиги деярли йўқлигини сабабидир.



1-расм. Унаби меваси қуруқ экстрактини олишнинг жиҳозли чизмаси
 Им-1 – майдалагич, М-2 - ўлчагич, Э-3 - экстрактор, Т-4, Т-7 - термометрлар, И-5 - вакуум-буглатиш аппарати,
 Сб-5, Сб-8, Сб-9- йиғгичлар, Сш-10- қуритгич шкафи

Маълумки, сочилувчанлик кўрсаткичи капсулаларни бир текис тўлишини ва дозани аниқлигини таъминлайди. Шу сабабли, таҳлил қилинаётган субстанциянинг капсула дори шаклини ишлаб чиқиш учун талаб этиладиган технологик хоссалар ижобий эмас, яъни капсула таркибига ёрдамчи моддаларни киритиш зарур.

Унаби меваси қуруқ экстрактивнинг специфик гипотензив фаоллигини аниқлаш бўйича ўтказилган дастлабки фармакологик тадқиқотларга асосан бир марталик доза 0,35 г деб белгиланди.

Юқоридаги келтирилган омилларни инобатга олган ҳолда «Ююзин» препаратининг капсулаларини олиш учун турли ёрдамчи моддалар қўлланилди. Таркиблар бўйича маълумотлар 9-жадвалда келтирилган.

9-жадвал

«Ююзин» капсулаларнинг компонентлари таркиби

т/р	Таркиб, г	1	2	3	4	5	6	7	8
1.	УМКЭ	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350
2.	МКЦ	0,095	0,080	0,092	0,095	0,085	0,070	-	0,020
3.	Аэросил	-	0,010	-	0,002	0,010	-	-	-
4.	Лактоза	-	0,010	-	-	-	-	0,010	0,010
5.	Кросповидон	-	-	-	-	-	0,030	0,090	0,030
6.	Кальций стеарат	0,005	-	0,008	0,003	0,005	-	-	0,040
	Умумий оғирлиги, г	0,450							

Капсулаларни тўлдириш учун тайёрланган барча 8 та таркибда ёрдамчи моддаларнинг субстанцияни технологик хоссаларига таъсири ўрганилди. Ижобий натижалар 2 ва 5 таркибларда намоён бўлди. Аммо, Ўзбекистон Республикасида ишлаб чиқариладиган ёрдамчи моддалар ассортиментини инобатга олган ҳолда, келажакда «Ююзин» капсулаларини ишлаб чиқаришни ташкил этиш учун мақбул бўлган 5 таркиб танлаб олинди.

«Ююзин» капсулаларини олиш учун 37,2 г унаби меваси қуруқ экстрактига 9,0 г МКЦ, 1,06 г аэросил қўшилади ва тешиқлар диаметри 0,25 мм ли элакдан ўтказилади. Сўнг хосил бўлган 47,7 г масса 10 мл 96% этил спирти билан намланади ва тешиқлар диаметри 0,63 мм ли элакдан такроран ўтказилади. Хосил бўлган гранулалар 30-45 дақиқа давомида 45±5 °С ҳароратда оптимал қолдиқ намликкага қуритилади. 45,1 г қуритилган масса элакдан ўтказилади ва 0,53 г кальций стеарат билан упаланади. Тайёр бўлган капсулалар тўлдириш жараёнига ўтказилади. «0» размерли желатин капсулаларни 0,45 г дан Pharma-Chem Industris (Ҳиндистон) фирмасининг капсула тўлдириш машинасида тўлдирилади. Тайёр «Ююзин» капсулалари 30 ёки 60 донадан қадоқланади.

Унаби меваси қуруқ экстракти асосида олинган ва «Ююзин» деб номланган препарат TSt 42-01:2002 «Дори воситалар сифати стандартлари.

Асосий қоидалар»га асосан қуйидаги кўрсаткичлар бўйича стандартланди: ташқи кўриниши, чинлиги, ўртача оғирлик ва ундан четланиш, парчаланиши, оғир металллар, микробиологик тозаллиги, миқдорий таҳлил. «Ююзин» капсулалар учун таъсир этувчи модда сифатида рутинга нисбатан флавоноидлар миқдори ва танинга нисбатан ошловчи моддалар белгиланди. Биологик фаол моддаларнинг миқдорини аниқлаш бўйича олинган натижалар 10 жадвалда келтирилган.

10- жадвал

«Ююзин» капсулаларида флавоноидлар ва ошловчи моддаларнинг миқдорий таҳлили натижалари (n=5)

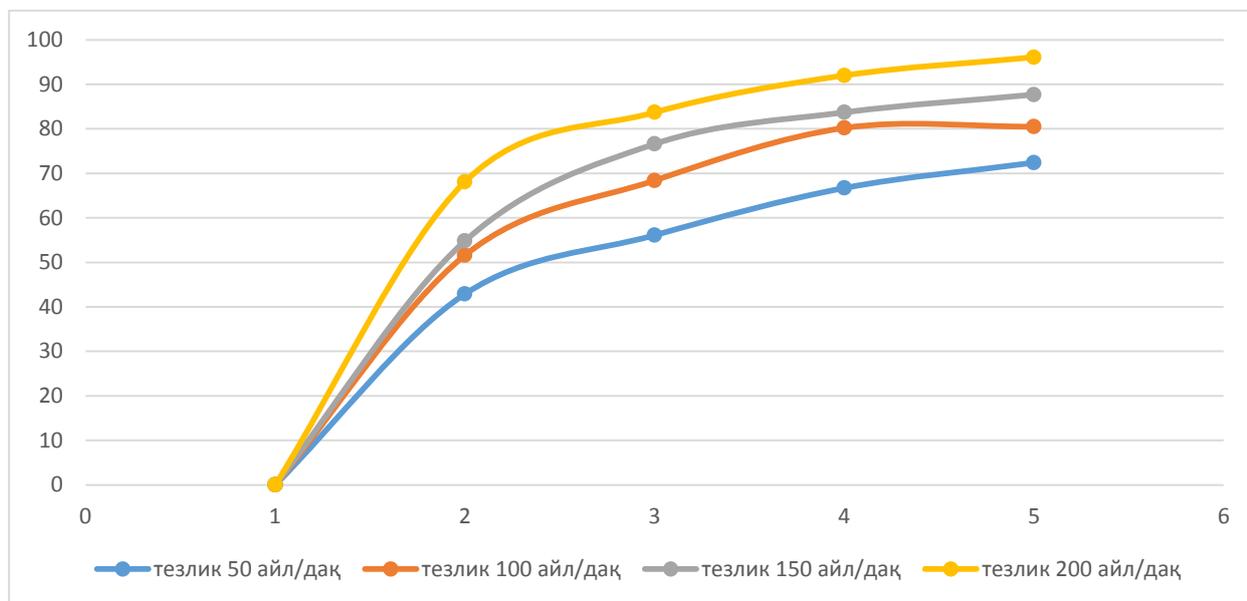
т/р	Тортма, мг	Таъсир этувчи моддалар миқдори, мг	Метрологик тавсифи
флавоноидлар			
1.	3507	0,0611	$X_{\text{ўр}}=0,0604$ $f=4 \quad T(95\%,4)=2,78$ $S=0,00052$ $S_x=0,00023$ $\epsilon_{\text{ўр}}=1,08 \%$
2.	3495	0,0600	
3.	3502	0,0607	
4.	3506	0,0598	
5.	3502	0,0604	
ошловчи моддалар			
1.	2993	1,7890	$X_{\text{ўр}}=1,808$ $f=4 \quad T(95\%,4)=2,78$ $S=0,0109$ $S_x=0,00488$ $\epsilon_{\text{ўр}}=0,75\%$
2.	3008	1,8130	
3.	2997	1,8110	
4.	3011	1,8170	
5.	3002	1,8090	

Унаби меваси куруқ экстракти асосидаги капсулалар барча келтирилган кўрсаткичлар бўйича қўйилган талабаларга мослиги исботланди.

«Ююзин» 0,35 г капсула дори шаклини стандартлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижаларига асосан капсулаларга КФМ лойиҳаси тайёрланди ва ишлаб чиқариш ҳамда тиббиётда қўллаш учун рухсат олиш учун «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУКга топширилди. Бугунги кунда капсула дори шаклидаги «Ююзин» препаратининг клиник синовларини ўтказиш учун рухсат олинган (ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУКнинг Фармакология қўмитаси Президиумини 15.01.2020 й. 1-сонли мажлис қарори).

Таблетка ва капсулалар каби қаттиқ дори шакллари учун инсон организмида ушбу препаратнинг таъсири қай даражада самарали эканлигини кўрсатувчи «Эриш» тестини ўтказиш шароитларини ишлаб чиқиш зарурдир. Тажрибаларнинг кейинги босқичида *Ziziphus jujube* Mill. меваси куруқ экстракти асосида олинган капсулалар учун «Айланма кажава» асбобини қўллаган ҳолда *in vitro* усулида тадқиқотларни олиб бориш учун шароитлар аниқланди.

Кажаванинг айланиш тезлигини асослаш учун «Ююзин» капсулаларининг эриши бўйича тажрибалар ERWEKA DT 80 асбоби ёрдамида 50, 100, 150 ва 200 айл/дақ тезлигида олиб борилди. 1 соат давомида 4 маротаба (бошида ва ҳар 15 дақиқада) эритувчи муҳитдан алиқвота олиб, ундаги рутинга нисбатан флавоноидлар йиғиндиси аниқланди. «Айланувчи кажава»нинг турли айланиш тезликларида ажралиб чиққан таъсир этувчи модда бўйича маълумотлар расм 2да келтирилган.



Расм 2. «Ююзин» капсулаларидан флавоноидларнинг ажралиб чиқиш тезлиги

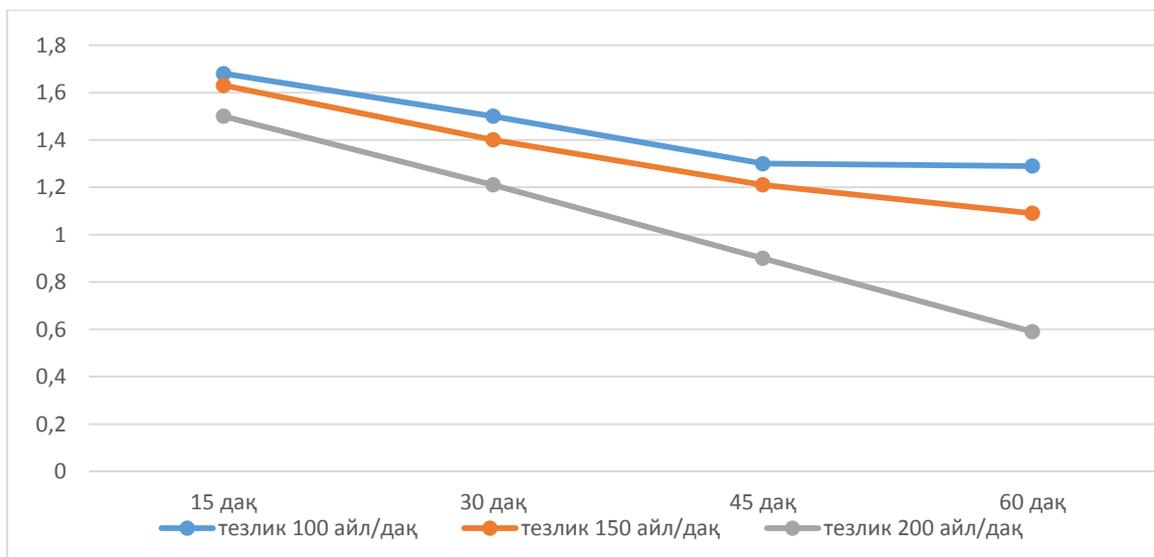
Расм 2 да кўрсатилишича, тажрибалар ўтказиш жараёнида кажаванинг айланиш тезлиги 50 айл/дақ бўлганида 45 дақиқа ичида 66,7% флавоноидлар ажралиб чиққан, бу эса 75% кам (ХI Давлат Фармакопеяси талаби).

Тезлик 100 айл/дақ тенг бўлганида 15, 30, 45 ва 60 дақиқада алиқвотада 51,6%, 68,4%, 80,2% ва 80,5% флавоноидлар борлиги аниқланган. 150 ва 200 айл/дақ эса 45 дақиқа ичида рутинга нисбатан 83,7 и 92% флавоноидлар ажралиб чиққан. 60-чи дақиқада эса ушбу кўрсаткич 87,7% ва 96,1% га тенг бўлган.

Шундай қилиб, ДФ ХI талабларига 100, 150 ва 200 айл/дақ тезликлар жавоб берди. Келтирилган тезликлардан бирини танлаш мақсадида ушбу тезликларда ажралиб чиққан флавоноидлар миқдорининг антилогарифмлари ҳисобланди. Натижалар расм 3 да келтирилган.

Расм 3 дан кўриниб турганидек, биринчи тартибдаги тенгламага кажаванинг 200 айл/дақ га тезлиги тўғри келмоқда.

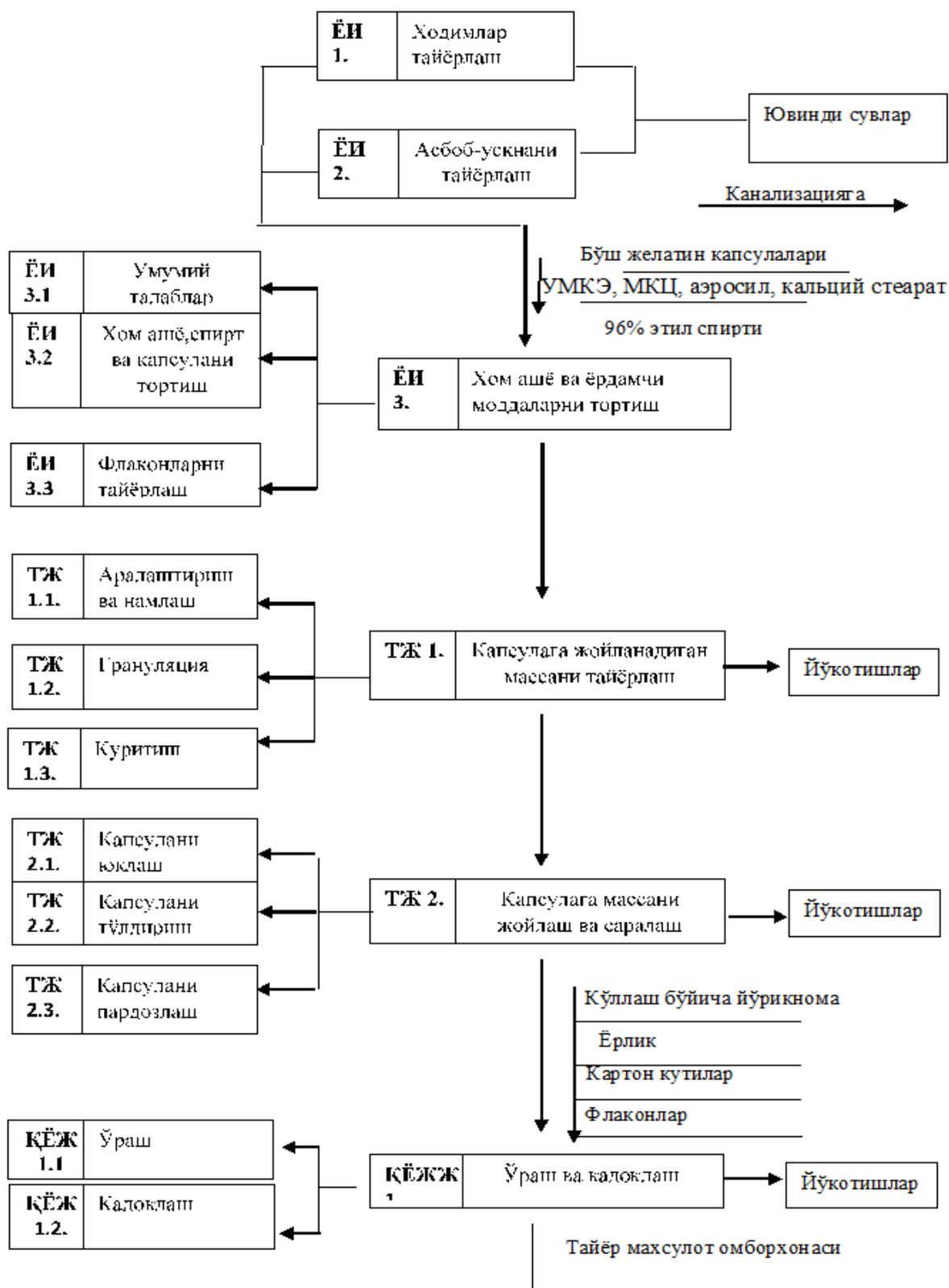
Шундай қилиб, *Ziziphus jujube* Mill. меваси куруқ экстрактини сақлаган капсулалар учун «Эриш» тестини ўтказиш шароитлари белгиланди: эритувчи муҳит – тозаланган сув, эритувчи муҳит ҳажми – 1000 мл, тажриба ўтказиш ҳарорати - $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$, «Айланма кажава»нинг айланиш тезлиги – 200 айл/дақ.



Расм 3. «Айланма кажав»нинг турли тезликларида ажралиб чиқган флавоноидларнинг антилогарифмлари

«Ююзин» капсулаларининг ишлаб чиқиш технологияси «Navkar Group» МЧЖ тажриба-саноат шароитида амалга оширилди. Технологик (расм 4) ҳамда жиҳозли чизмалар ишлаб чиқилди ва тажриба-саноат регламентига киритилди. Ўтказилган синовлар асосида «Navkar Group» МЧЖ «Ююзин» препаратининг олиш технологияси саноатга жорий қилиш учун қабул қилди.

Диссертациянинг «Қурук экстракт ва «Ююзин» капсуласининг турғунлигини ўрганиш» деб номланган бешинчи боби, унаби меваси курук экстракти ва унинг асосидаги капсулаларнинг сақлаш шароити ва яроқлилик муддатларини белгилашга бағишланган. Тажрибалар табиий сақлаш шароитида амалга оширилди. Яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.



Расм 4. «Ююзин» капсуласини ишлаб чиқариш технологик чизмаси

ХУЛОСА

1. Илк бор *Ziziphus jujube* Mill. мевасидан биологик фаол моддаларнинг ажралиб чиқиш кинетикасига турли омилларнинг (хом ашёни майдалик даражаси, гидромодуль, экстрагент тури, экстракция қилиш давомийлиги ва ҳарорати) таъсири ўрганилди ва қуруқ экстракт технологияси тавсия этилди.

2. Унаби мевасидан олинган қуруқ экстрактнинг сифат кўрсаткичлари ва таркибидаги биологик фаол моддалар (флавоноидлар, ошловчи моддалар, полисахаридлар) миқдори бўйича сифат меъёрлари белгиланди. Текширилган кўрсаткичлар бўйича қуруқ экстракт меъёрий ҳужжатлар талабларига мослиги белгиланди.

3. *Ziziphus jujube* Mill. мевасидан олинган қуруқ экстрактдан ёрдамчи моддалар комплексида фойдаланган ҳолда капсула дори шаклидаги препаратнинг таркиби ва технологияси тавсия этилди. Меъёрий ҳужжатлар талабларига асосан стандартлаш ишлари амалга оширилди ва ушбу кўрсаткичлар бўйича «Ююзин» капсулалари талабга жавоб бериши белгиланди.

4. Илк бор ишлаб чиқилган «Ююзин» капсулалари учун “Эриш” тестини ўтказиш шароитлари тақлиф этилди. Бунда эритувчи муҳит сифатида тозаланган сувдан фойдаланиш, унинг ҳажмини 1000 млга тенг олиш, тажриба ўтказиш ҳарорати - $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$, «Айланма кажав»нинг айланиш тезлиши - 200 айл/дақ деб белгиланди.

5. *Ziziphus Jujube* Mill. меваси қуруқ экстракти ва унинг асосидаги капсула шаклидаги препарат технологияси «Navkar Group» МЧЖ да саноат шароитида синовдан ўтказилиб, олинган натижалар асосида тажриба - саноат регламентлари тасдиқланди ва ишлаб чиқаришга тавсия этилди.

6. Унаби мевасидан олинган қуруқ экстракт учун меъёрий ҳужжатлар (КФМ 42 Уз-25389499-3762-2019) Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат Маркази» ДУК қарори билан тасдиқланди. Тиббиётда қўллаш ва ишлаб чиқариш учун рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси (DV/M 02877/11/19) олинди. «Ююзин» капсула шаклидаги препарат учун клиник синовларни ўтказишга рухсат берилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ТУРДИЕВА ЗИЛОЛА ВАХОБДЖАНОВНА

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГИПОТЕНЗИВНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПЛОДОВ
*ZIZIPHUS JUJUBE MILL.***

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2020.2.PhD/Far48.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Азизов Умархон Мухтарович

доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тухтаев Хаким Рахманович

доктор фармацевтических наук, профессор

Абдулладжанова Нодира Гуломжановна

доктор химических наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в ____ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.

(Реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2020 года).

А.Ф.Дусматов

Заместитель председателя научного совета по присуждению ученых степеней, д.ф.н., доцент

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, доля гипертонии (35,5%) входит в число 10 факторов риска общей смертности. По оценкам исследователей, повышенное кровяное давление становится причиной смерти 9 миллионов человек в год. Учитывая это, одной из важных задач современной фармацевтической промышленности является разработка гипотензивных препаратов из отечественных лекарственных растений, не уступающих зарубежным аналогам по эффективности.

На сегодняшний день ведутся научные исследования по разработке технологий получения из лекарственного растительного сырья экстрактов в различных агрегатных состояниях, созданию удобных лекарственных форм на их основе, оценки их качества. В связи с этим необходимо изучить влияние различных факторов на высвобождение биологически активных веществ из лекарственных растений, разработку технологию получения экстрактов с использованием современного оборудования и лекарственных форм на их основе, определение срока годности.

В нашей республике достигаются определенные научные результаты в области расширения ассортимента качественных и безопасных препаратов путем налаживания производства лекарственных средств на основе биологически активных веществ, выделенных из местных лекарственных растений. В четвертой главе Стратегии действий на 2017–2021 годы определены важные задачи для «дальнейшего развития фармацевтической промышленности, совершенствования обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений дешевыми и эффективными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения...». В связи с этим важную роль играют дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, выбор состава и разработка технологий экспортоориентированных лекарственных средств.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения» и ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Особое внимание занимают исследования, проведенные Х.Х. Холматовым, У.А.Ахмедовым, Х.М.Камиловым по изучению фармакогностической классификации и фармакологической активности листьев растения *Ziziphus jujube* Mill (унаби), использованных в диссертационном исследовании.

Исследователями L.Bai, H.Zhang, Q.Liu и Y.Zhao изучен состав основных биологически активных компонентов плода *Ziziphus jujube* Mill. (унаби), дана их химическая характеристика. S.C.Chang, B.Y.Hsu, B.H.Chen изучили структуру полисахаридов *Ziziphus Jujube* Mill и оценили их антиоксидантную активность. И.Р.Гаприндашвили, В.В.Кутубидзе и Т.Х.Мамулаишвили провели биохимический анализ плодов этого растения. О.Д.Барнаулов показал актуальность использования унаби при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности, при гипертонии, пороках сердца, остром инфаркте миокарда и др.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по получению сухого экстракта из плодов *Ziziphus jujube* Mill., разработке состава и технологии капсулированной лекарственной формы на его основе, определению норм качества, изучению фармакологических свойств и безвредности, рекомендациям по применению в медицинской практике.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках практических и инновационных проектов Узбекского химико-фармацевтического научно-исследовательского института по темам А-11-003 «Создание и разработка технологии гипотензивного препарата на основе плодов зизифус» (2015-2017 гг) и ИЗ-2017091550 «Освоение производства гипотензивного лекарственного средства «Унабин» на основе отечественного лекарственного растения» (2018-2019 гг).

Целью исследования является получение сухого экстракта плодов унаби и разработка на его основе состава и технологии капсулированной лекарственной формы «Ююзин», обладающей гипотензивным действием.

Задачи исследования:

получение сухого экстракта плодов унаби путем поиска оптимальных условий для экстракции плодов *Ziziphus jujube* Mill. и оптимизации основных технологических параметров;

разработка технологии получения капсулированной лекарственной формы сухого экстракта плодов унаби;

осуществление контроля качества сухого экстракта плодов унаби и капсулированной лекарственной формы «Ююзин»;

разработка теста «Растворение» для предлагаемых капсул;

определение условий хранения и срока годности сухого экстракта и капсулированной лекарственной формы унаби;

изучение гипотензивного действия и безвредности препарата «Ююзин» в капсулированной лекарственной форме;

обобщая полученные данные, разработать проекты нормативных документов на сухой экстракт унаби и его капсулированную лекарственную форму и предоставить их в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз с целью получения разрешения на производство и применение в медицинской практике.

Объектом исследования был выбран сухой экстракт плодов *Ziziphus jujube* Mill. (унаби) и его капсулированная лекарственная форма «Ююзин».

Предметом исследования явилось создание технологии получения сухого экстракта из плодов *Ziziphus jujube* Mill. и капсул на его основе, разработка методов качественного и количественного анализа и подготовка соответствующих нормативных документов.

Методы исследования. При выполнении работы использованы современные технологические, физические, физико-химические (спектрофотометрия, титриметрия), биофармацевтические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработана технология получения сухого экстракта плодов *Ziziphus Jujube* Mill., определены оптимальные условия процесса экстракции;

разработана технология капсулированной лекарственной формы «Ююзин»;

разработаны нормы качества сухого экстракта плодов *Ziziphus jujube* Mill и капсулированной лекарственной формы;

установлена гипотензивная активность и безвредность сухого экстракта и препарата в капсулированной лекарственной форме.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы условия хранения и сроки годности для сухого экстракта *Ziziphus jujube* Mill. и капсулированной лекарственной формы, разработанной на его основе;

разработаны опытно-промышленные регламенты и соответствующие нормативные документы на сухой экстракт *Ziziphus jujube* Mill. и капсулированную лекарственную форму.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных физико-химических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов анализа, а также апробацией их в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке оптимального метода получения сухого экстракта гипотензивного действия из сырья отечественного лекарственного растения *Ziziphus jujube* Mill., а также подборе состава и разработке технологии капсул на его основе.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что на полученный сухой экстракт *Ziziphus jujube* Mill. совместно с ООО «Navkar Group» разработаны нормативные документы, которые утверждены ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Разрешение на проведение клинических испытаний для капсул «Ююзин» позволит расширить ассортимент импортозамещающих гипотензивных препаратов.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных при разработке технологии гипотензивных лекарственных средств на основе плодов *Ziziphus jujube* Mill.:

совместно с ООО «Navkar Group» утверждены опытно-промышленные регламенты для субстанции и капсулированной лекарственной формы «Ююзин» (ОПР 42 Уз-03873/04610617-1097-2019, ОПР 42 Уз-03873/0461061-1100-2019). В результате была предоставлена возможность освоения технологии производства препаратов с гипотензивным эффектом;

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» утверждены нормативные документы на сухой экстракт плодов *Ziziphus jujube* Mill., получено разрешение на его производство и применение в медицинской практике (ФСП 42 Уз-25389499-3762-2019). Утверждение этого документа предоставит возможность эффективного лечения гипертонической болезни;

получено разрешение на проведение клинических испытаний для препарата «Ююзин» в капсулированной лекарственной форме (письмо МЗ РУз от 15 октября 2018 года №8н-3/280, постановление Президиума Фармакологического комитета ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз от 15 января 2020 г. заседание №1). В результате предоставлена возможность производства эффективного лекарственного средства на основе отечественного сырья.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 6 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 3 статей опубликованы в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

Первая глава диссертации, названная «**Изучение особенностей современного фармацевтического рынка гипотензивных препаратов**», содержит информацию о гипотензивных препаратах и растениях, используемых в народной и официальной медицине. В обзоре литературы проанализированы современные литературные данные о причинах возникновения гипертонической болезни, механизмах действия гипотензивных лекарственных средств. Ввиду потребности системы здравоохранения показана перспективность поиска не имеющих побочных эффектов, дешевых природных лекарственных средств гипотензивного действия, в частности создание эффективных препаратов на основе отечественного растения *Ziziphus jujube* Mill.

Вторая глава диссертации, названная «**Сырье и методы, используемые в исследовании**», содержит информацию об обосновании выбранных объектов исследования, анализе основных и вспомогательных веществ, а также используемых методах исследования.

Третья глава диссертации, названная «**Разработка технологии получения сухого экстракта плодов *Ziziphus jujube* Mill.**» посвящена разработке технологии получения, оценке качества и отработке данной схемы производства в промышленных условиях.

С целью подбора оптимальных условий экстрагирования плодов унаби нами проводились опыты с сырьем, имеющей различную степень измельчения - менее 2 мм; (2,0 –3,5) мм и более 3,5 мм. Опыты проводили экстракцией водой при температуре 70-80 °С, течение 120 мин. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Зависимость выхода экстрактивных веществ от степени измельчения сырья (температура 70-80 °С, время 120 мин)

№	Степень измельчения, мм	Выход экстрактивных веществ, %
1.	менее 2	Трудно фильтруется
2.	2,0-3,5	50,9
3.	более 3,5	44,1

Как видно из таблицы 1, оптимальная величина измельчения плодов унаби составила 2,0 - 3,5 мм. При этом выход экстрактивных веществ был

больше, чем при помоле более 3,5 мм. При чрезмерно тонком измельчении (менее 2,0 мм) вытяжка получается мутной и трудно фильтруется. Для дальнейших исследований было использовано сырье размером измельчения 2,0-3,5 мм.

В таблице 2 приведены результаты влияния природы экстрагента на процесс экстрагирования плодов унаби. Результаты показали, что самым оптимальным экстрагентом является вода.

Таблица 2

**Влияние экстрагента на выход экстрактивных веществ
(температура 70-80 °С, время 120 мин)**

№	Экстрагент	Выход экстрактивных веществ, %
1.	Вода очищенная.	54,1
2.	40 % спирт	50,4
3.	70 % спирт	31,7
4.	90 % спирт	20,3

На скорость экстракции растительного сырья большое влияние оказывает температурный фактор. В связи с этим, было изучено влияние температурного режима в интервалах 30-40 °С, 50-60 °С, 70-80 °С, 90-100 °С. Естественно, с повышением температуры увеличивается и выход экстрактивных веществ. При 70-80 °С истощение сырья наступает быстрее, чем при низких температурах. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Зависимость выхода экстрактивных веществ от температуры
экстрагирования (гидромодуль 1:20, время 120 мин)**

№	Температура, °С	Выход экстрактивных веществ, %
1.	30-40	31,8
2.	50-60	35,7
3.	70-80	55,5
4.	90-100	57,5

Как видно из таблицы 3 дальнейшее повышение температуры было нецелесообразно, так как не привело к существенному увеличению выхода экстрактивных веществ и требует дополнительных энергозатрат. Таким образом, оптимальной температурой при экстракции плодов унаби является $t = 70-80$ °С.

Далее проводили исследования по определению оптимального соотношения сырья к экстрагенту (гидромодуля) в пределах 1:10, 1:20, 1:30, 1:40 и 1:50. Полученные данные приведены в таблице 4.

Как видно из данных таблицы 4, с увеличением значения гидромодуля выход экстрактивных веществ возрастает. Практически одинаковый выход экстрактивных веществ наблюдался при использовании гидромодулей 1:30,

1:40 и 1:50. С целью экономии в дальнейшем принято использование гидромодуля 1:30.

Таблица 4

Влияние гидромодуля (соотношения сырья к экстрагенту) на выход экстрактивных веществ плодов унаби ($t=70-80^{\circ}\text{C}$)

№	Гидромодуль (соотношение сырьё-экстрагент), г/мл	Выход экстрактивных веществ, %
1.	1:10	38,8
2.	1:20	41,4
3.	1:30	54,4
4.	1:40	56,1
5.	1:50	57,0

Для изучения выхода экстрактивных веществ плодов унаби зависимости от продолжительности экстракции эксперименты проводили от 30 до 180 мин, при этом размер измельченного сырья 2,0-3,5 мм, экстрагент вода, гидромодуль 1:30, температура экстракции $70-80^{\circ}\text{C}$ (таблица 5).

Таблица 5

Влияние продолжительности времени на выход экстрактивных веществ ($t=70-80^{\circ}\text{C}$, гидромодуль 1:30)

№	Время экстракции, мин	Выход экстрактивных веществ, %
1	30	45,7
2	60	49,6
3	90	50,1
4	120	54,4
5	150	55,0
6	180	55,1

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что экстракция плодов унаби водой со степенью измельчения 2,0-3,5 мм, при гидромодуле 1:30 и температуре $70-80^{\circ}\text{C}$ в течение 120 мин позволяет получить максимальный выход экстрактивных веществ.

Получение сухого экстракта плодов унаби (СЭПУ). 100 г измельченной мякоти сырья плодов унаби помещают в экстрактор ёмкостью 2000 мл, добавляют 1500 мл воды (соотношение 1:15) и экстрагируют при температуре $70-80^{\circ}\text{C}$ в течение 60 мин (первая экстракция). Полученный экстракт отфильтровывают и к остатку добавляют 1000 мл воды (соотношение 1:10) (вторая экстракция) и продолжают экстракцию в течение 30 мин. Второй экстракт также отфильтровывают и к остатку добавляют еще 500 мл воды и проводят третью экстракцию (соотношение 1:5) в течение 30 мин. Полученные водные экстракты объединяют и концентрируют путем отгонки воды при $t=65\pm 5^{\circ}\text{C}$ под вакуумом. Полученный густой экстракт сушат в вакуум-сушильном шкафу при $t=60\pm 5^{\circ}\text{C}$ до постоянного веса, измельчают до однородного состояния. Выход сухого экстракта из мякоти плодов унаби составляет 58 г (58%).

Следующий этап исследований был направлен на изучение качественных и количественных показателей полученного сухого экстракта плодов унаби. Сухой экстракт плодов унаби стандартизовали согласно требованиям Государственной Фармакопеи (ГФ) РФ по следующим показателям: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, содержание тяжелых металлов, количественное определение содержания биологически активных веществ (флавоноиды, дубильные вещества, полисахариды). Полученные результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Результаты изучения показателей качества
сухого экстракта плодов унаби**

№	Показатели	Методы	Нормы	Результаты
1.	Описание	Визуально, ГФ XI	Порошок коричневого цвета, со сладковатым вкусом и специфическим запахом. Гигроскопичен	соответствует
2.	Растворимость	ГФ XI	Растворим в воде, разбавленном спирте, нерастворим в органических растворителях	соответствует
3.	Подлинность: -флавоноиды	химическая реакция	- реакция с конц. хлористоводородной кислотой и магниевой стружкой, появляется красное окрашивание	соответствует
	-дубильные вещества	химическая реакция	-реакция с раствором железа окисного хлорида, появляется черно-зеленое окрашивание	соответствует
	-полисахариды	химическая реакция	-реакция с 95% спиртом, появляется хлопьевидные сгустки, выпадающие в осадок при стоянии	соответствует
4.	Потеря в массе при высушивании	ГФ XI	Не более 5%	2,05%
5.	Тяжелые металлы	ГФ XI	Не более 0,01 %	соответствует
6.	Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып.2, с.193 Изм. №2 от 12.10.2005	Категория 3 Б	соответствует

Согласно данным, разработанный сухой экстракт плодов унаби по показателям качества соответствуют требованиям НД.

Как известно при получении экстрактов из растений переходит целый комплекс биологически активных веществ. В полученном сухом экстракте унаби было решено провести количественное определение суммы флавоноидов (в пересчете на рутин), дубильных веществ (в пересчете на танин) и полисахаридов.

Установлены следующие пределы для количественного содержания: суммы флавоноидов, в пересчете на рутин - не менее 0,2 %, дубильных

веществ, в пересчете на танин - не менее 5,0 %, полисахаридов - не менее 1,8%.

В таблице 7 приведены метрологические характеристики количественного определения БАВ сухого экстракта плодов унаби.

Таблица 7

Метрологические характеристики количественного определения суммы основных БАВ в сухом экстракте плодов унаби

№	БАВ	N	f	\bar{X}	S^2	S	P, %	t (pt)	$\Delta \bar{X}$	E, %	Еср, %
1.	Дубильные вещества	5	4	7,4	0,010000	0,1000	95	2,78	0,004472	3,75	1,68
2.	Флавоноиды	5	4	0,44	0,000010	0,00100	95	2,78	0,004471	0,63	0,28
3.	Полисахариды	5	4	2,2	0,0040625	0,06374	95	2,78	0,079246	8,05	3,60

Отработка технологии производства субстанции в промышленных условиях была осуществлена на созданной в ООО «Navkar Group» опытно-промышленной установке. На основе проведенных испытаний составлен опытно-промышленный технологический регламент (ОПР 42 Уз-03873/04610617-1097-2019).

По результатам исследований в промышленных условиях разработана технологическая и аппаратурная (рис.1) схемы опытного производства сухого экстракта плодов унаби.

На основании полученных результатов совместно с ООО «Navkar Group» подготовлена и утверждена Фармакопейная статья предприятия (ФСП 42 Уз-25389499-3762-2019) на сухой экстракт плодов *Ziziphus jujube* Mill. и получено Регистрационное удостоверение DV/M 02878/11/19 на медицинское применение и производство.

В четвертой главе диссертации, названной «**Разработка технологии капсул на основе сухого экстракта плодов унаби**» приведены результаты по подбору состава и разработке технологии капсул «Ююзин», оценке качественных и количественных показателей, разработке теста «Растворение» для предлагаемых капсул и отработка технологии получения в промышленных условиях.

Начальным этапом при разработке технологии получения твёрдых лекарственных форм препаратов является изучение структурно-механических и технологических свойств субстанций, которые и определяют использование вспомогательных веществ. Результаты данных исследований для сухого экстракта плодов унаби представлены в таблице 8.

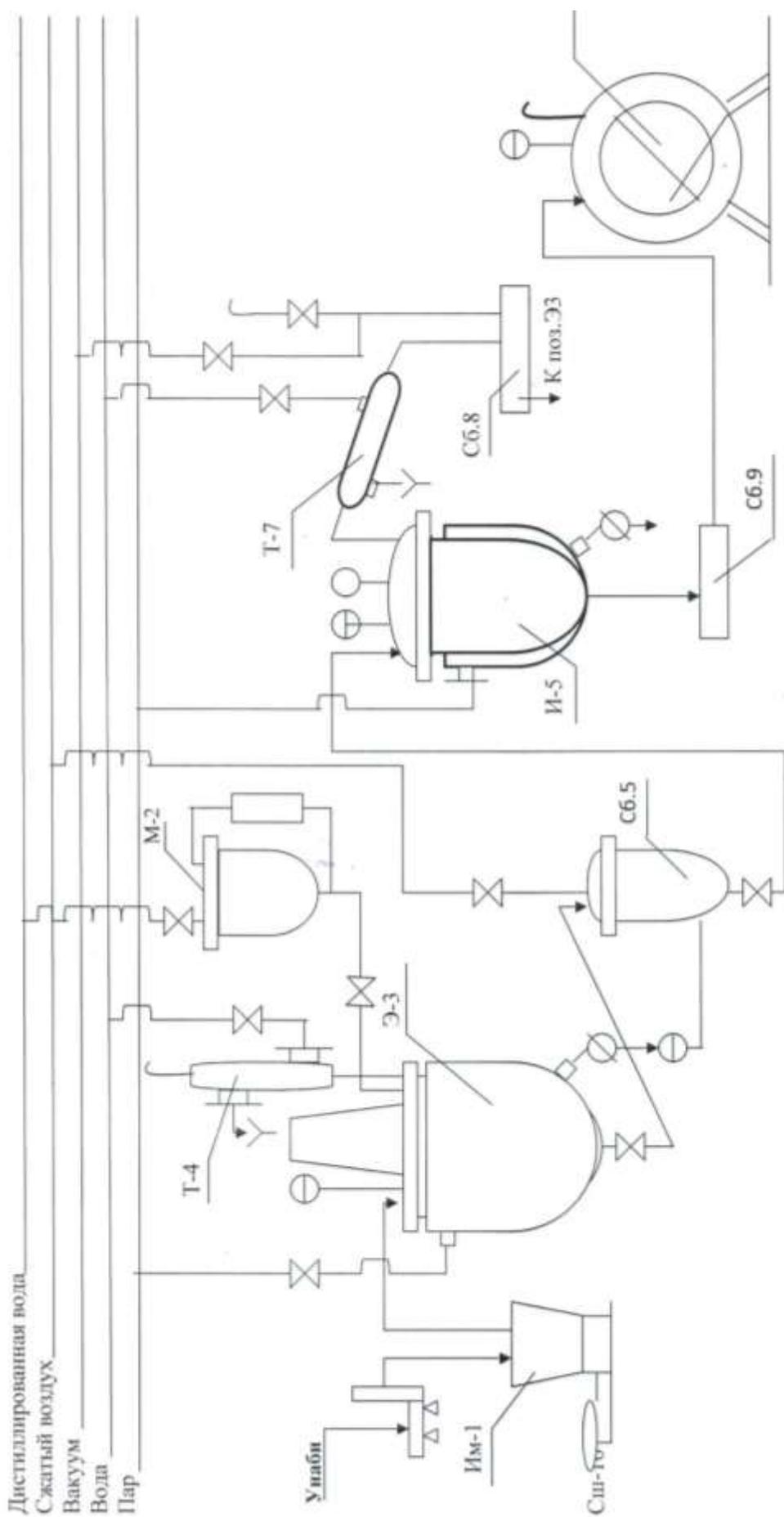


Рис. 1. - Аппаратурная схема производства сухого экстракта плодов унаби.
Им-1 – измельчитель, М-2 - мерник, Э-3 - экстрактор, Т-4, Т-7 - термометры, И-5 - вакуум-выпарной аппарат,
Сб-5, Сб-8, Сб-9- сборники, Сш-10- сушильный шкаф

**Результаты изучения технологических свойств сухого
экстракта плодов унаби**

№	Показатели	Ед. изм.	Результаты	
1	Фракционный состав	мкм, %		
	+500			0,4
	-500 +300			5,8
	-300 +200			37,4
	-200 +150			49,3
	-150 +100			6,3
-100	0,8			
2	Сыпучесть	кг/с 10 ⁻³	нет	
3	Угла естественного откоса	градус	42	
4	Насыпная плотность,	кг/м ³	660,0	
5	Остаточная влажность	%	5	

Как видно из таблицы 8, исследуемый сухой экстракт является мелкодисперсным порошком, основная масса которого приходится на частицы от 150 до 300 мкм. Анализ также показал, что в субстанции содержится около 5% влаги, т.е. сухой экстракт плодов унаби гигроскопическое вещество. Именно малые размеры частиц, их аморфность, а также повышенное содержание влаги стали причиной практически полного отсутствия сыпучести сухого экстракта плодов унаби. Как известно сыпучесть предопределяет равномерное заполнение капсул и точность дозировки. Таким образом, исследуемая субстанция в целом не обладает удовлетворительными технологическими характеристиками для производства капсулированной лекарственной формы, что требует необходимость введения в состав капсул вспомогательных веществ.

Предварительные фармакологические исследования по определению специфической гипотензивной активности сухого экстракта плодов унаби показали, что оптимальной разовой дозой является 0,35 г.

Учитывая вышесказанные факторы для получения капсул препарата «Ююзин» были использованы различные вспомогательные вещества. Данные по составам приведены в таблице 9.

У всех приготовленных 8 составов для заполнения капсул изучали влияние вспомогательных веществ на технологические свойства субстанции. Наиболее удовлетворительные результаты были получены для составов 2 и 5. Однако, учитывая ассортимент вспомогательных веществ, производимых в Республике Узбекистан, нами выбран состав 5, как наиболее приемлемый в будущем для организации производства капсул «Ююзин».

Состав компонентов капсул «Ююзин»

№	Состав, г	1	2	3	4	5	6	7	8
1.	СЭПУ	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350
2.	МКЦ	0,095	0,080	0,092	0,095	0,085	0,070	-	0,020
3.	Аэросил	-	0,010	-	0,002	0,010	-	-	-
4.	Лактоза	-	0,010	-	-	-	-	0,010	0,010
5.	Кросповидон	-	-	-	-	-	0,030	0,090	0,030
6.	Кальция стеарат	0,005	-	0,008	0,003	0,005	-	-	0,040
	Общий вес, г	0,450							

Для получения капсул «Ююзин» по 0,35 г, к 37,2 г измельченного сухого экстракта плодов унаби добавляют 9,0 г МКЦ, 1,06 г аэросила и пропускают через сито с размером отверстий 0,25 мм. Далее полученную массу в количестве 47,7 г увлажняют 10 мл 96 %-ным спиртом этиловым и повторно пропускают через сито с размером отверстий 0,63 мм. Полученные гранулы высушивают при температуре 45 ± 5 °С в течение 30-45 мин до оптимальной остаточной влажности. Высушенную массу в количестве 45,1 г просеивают через сито и опудривают 0,53 г кальция стеарата. Готовые гранулы передают на стадию заполнения капсул. Желатиновые капсулы размером «0» по 0,45 г заполняют на капсулазаполняющей машине фирмы Pharma-Chem Industris (Индия). Полученные капсулы «Ююзин» по 0,45 г упаковывают по 30 или 60 шт во флаконы.

Препарат на основе сухого экстракта плодов унаби, названный «Ююзин», был стандартизирован согласно ТSt 42-01:2002 «Стандарты качества лекарственных средств, основные положения» по следующим показателям: описание, подлинность, средняя масса и отклонение от средней массы, распадаемость, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное определение. В качестве действующих веществ капсул «Ююзин» установлены сумма флавоноидов, в пересчете на рутин и дубильные вещества, в пересчете на танин. Полученные данные по количественному содержанию БАВ приведены в таблице 10.

Доказано, что по всем вышеперечисленным показателям капсулы на основе сухого экстракта плодов унаби соответствуют предъявляемым требованиям.

На основании результатов исследований по стандартизации капсулированной лекарственной формы «Ююзин» 0,35 подготовлен проект ФСП на капсулы и сдан в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» для получения разрешения на производства и применение в медицинской практике. В настоящее время получено разрешение на проведение клинических испытаний для препарата «Ююзин»

в капсулированной лекарственной форме (Постановление Президиума Фармакологического комитета ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз от 15.01.2020 г. заседание №1).

Таблица 10

Результаты количественного определения флавоноидов и дубильных веществ в капсулах «Ююзин» (n=5)

№	Навеска, мг	Количественное содержание действующих веществ, мг	Метрологические характеристики
флавоноиды			
1.	3507	0,0608	$X_{cp}=0,0604$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S=0,00052$ $S_x=0,00023$ $\epsilon_{cp}=1,08 \%$
2.	3495	0,0600	
3.	3502	0,0607	
4.	3506	0,0609	
5.	3502	0,0604	
дубильные вещества			
1.	2993	1,799	$X_{cp}=1,808$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S=0,0109$ $S_x=0,00488$ $\epsilon_{cp}=0,75\%$
2.	3008	1,813	
3.	2997	1,811	
4.	3011	1,817	
5.	3002	1,809	

Для твердых лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы необходимо разработать условия проведения теста «Растворение», который показывает насколько эффективно действие данного препарата в организме человека. В данной серии экспериментов нами для капсул, полученных на основе сухого экстракта плодов *Ziziphus jujube* Mill. были разработаны условия проведения исследований методом *in vitro* с использованием прибора «Вращающаяся корзинка».

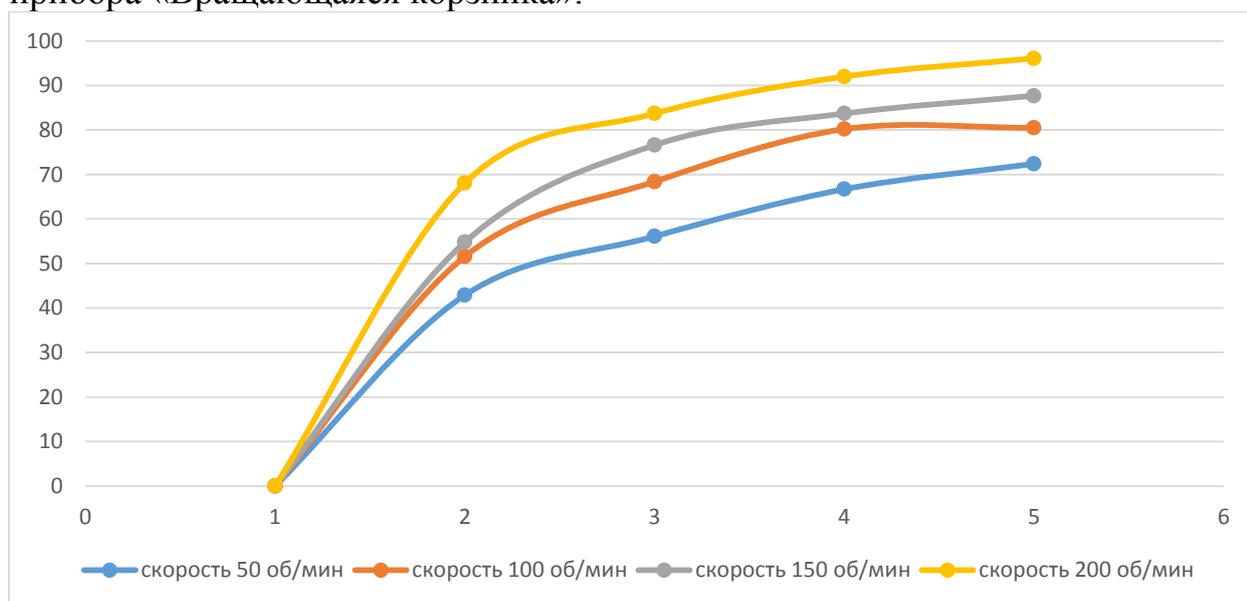


Рис.2. Скорость высвобождения флавоноидов из капсул "Ююзин"

Для того, чтобы обосновать скорость вращения корзинки были проведены эксперименты по растворению капсул «Ююзин» при помощи прибора ERWEKA DT 80 при 50, 100, 150 и 200 об/мин. 4 раза в течение 1 часа эксперимента (в начале и каждые 15 мин) отбирали аликвоту и в ней определяли содержание флавоноидов в пересчете на рутин. Полученные данные по высвободившемуся количеству действующих веществ при различных скоростях вращения «Вращающейся корзинки» приведены на рис. 2.

На рис.2. показано, что при проведении экспериментов при скорости вращения корзинки 50 об/мин за 45 минут выделилось 66,7% флавоноидов, т.е. менее 75% (требование Государственной фармакопеи).

При скорости 100 об/мин за 15, 30, 45 и 60 минут количество флавоноидов в аликвоте было равно 51,6%, 68,4%, 80,2% и 80,5%. При 150 и 200 об/мин за 45 мин выделилось 83,7 и 92% флавоноидов в пересчете на рутин. А к 60-ой минуте этот показатель составил 87,7% и 96,1%.

Таким образом, требованиям ГФ отвечали скорости 100, 150 и 200 об/мин. С целью выбора одной из этих скоростей нами были рассчитаны антилогарифмы значений количественного содержания флавоноидов при этих 3-х скоростях. Результаты отображены на рис. 3.

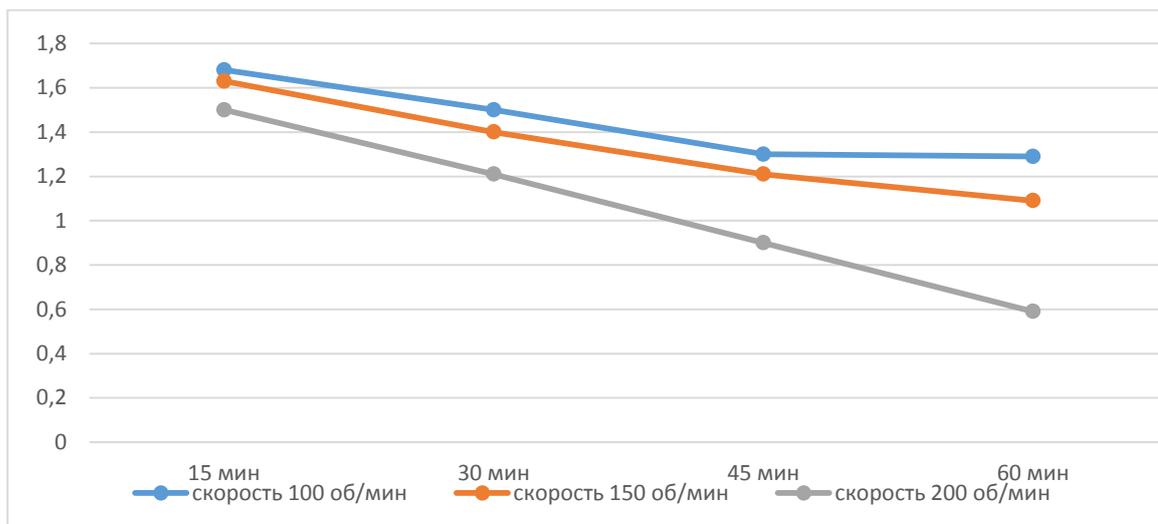


Рис. 3. Антилогарифмы высвобождения флавоноидов при различных скоростях «Вращающейся корзинки»

Из рис. 3. видно, что уравнению первого порядка соответствует скорость вращения корзинки 200/об/мин.

Таким образом, были определены условия проведения теста «Растворение» для капсул, содержащих сухой экстракт из плодов *Ziziphus jujube* Mill.: растворяющая среда – вода очищенная, объем растворяющей среды – 1000 мл, температура проведения эксперимента - $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$, скорость вращения «Вращающейся корзинки» - 200 об/мин.

Апробирование технологии получения капсул «Ююзин» проведено в опытно-промышленных условиях на ООО «Navkar Group». Разработаны технологическая (рис.4) и аппаратурная схемы, которые введены в опытно-

промышленный регламент. На основании проведенных испытаний ООО «Navkar Group» принимает к промышленному производству данную технологию производства препарата «Ююзин».

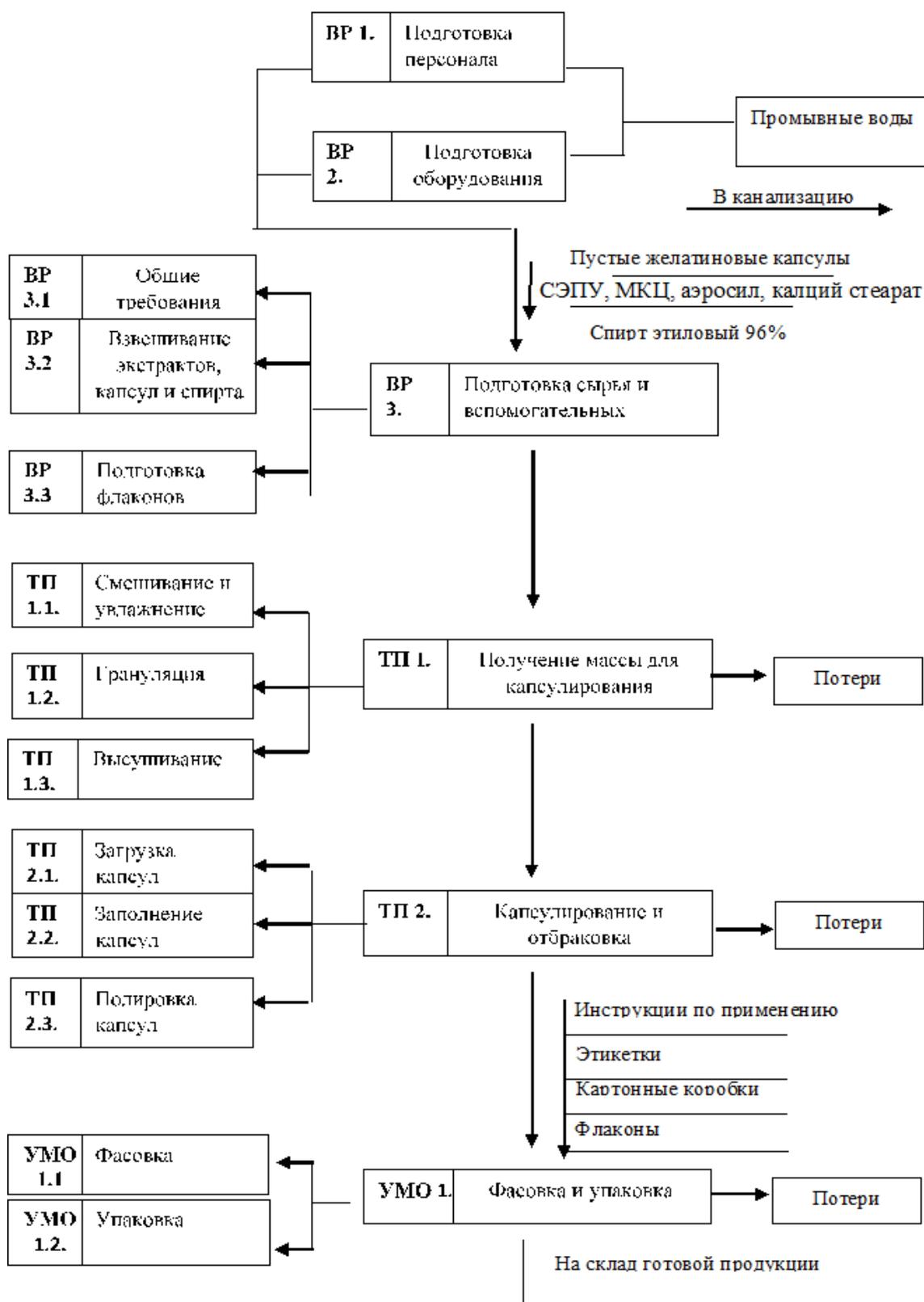


Рис.4 Технологическая схема производства капсул «Ююзин»

Пятая глава диссертации, названная «**Изучение стабильности сухого экстракта и капсул «Ююзин»** посвящена исследования по установлению условий хранения и сроков годности сухого экстракта плодов унаби и капсул на его основе. Данные эксперименты были проведены методом естественного хранения. Установлен срок годности равный 2 годам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые было изучено влияние различных факторов (степень измельченности сырья, гидромодуль, тип экстрагента, продолжительность и температура экстракции) на кинетику выделения биологически активных веществ из плодов *Ziziphus jujube* Mill. и рекомендована технология получения сухого экстракта.

2. Определены нормы качества сухого экстракта плодов унаби по качественным показателям и количественному содержанию биологически активных веществ (флавоноидов, дубильных веществ, полисахаридов). Установлено соответствие определяемых показателей сухого экстракта требованиям нормативных документов.

3. С применением комплекса вспомогательных веществ предложен состав и технология капсулированного препарата на основе сухого экстракта плодов *Ziziphus jujube* Mill. Работы по стандартизации проводились в соответствии с требованиями нормативных документов: установлено, что по данным показателям капсулы «Ююзин» соответствуют требованиям.

4. Для впервые разработанных капсул «Ююзин» определены условия проведения теста «Растворение». Установлено использование в качестве среды растворения – воды очищенной, объем среды равным 1000 мл, температура проведения эксперимента - 37 ± 10 С, скорость вращения «Вращающейся корзинки» - 200 об / мин.

5. Технология сухого экстракта плодов *Ziziphus jujube* Mill. и капсулированного препарата на его основе апробирована в промышленных условиях в ООО «Navkar Group», по результатам утверждены опытно-промышленные регламенты, препараты рекомендованы к производству.

6. Решением ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан утверждены нормативные документы (ФСП 42 Уз-25389499-3762-2019) на сухой экстракт плодов унаби. Получено регистрационное удостоверение (DV/M 02878/11/19) на производство и применение в медицине. Дано разрешение на проведение клинических испытаний капсулированного препарата «Ююзин».

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019.Far.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

TURDIEVA ZILOLA VAKHOBZHANOVNA

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF HYPOTENSIVE DRUGS
BASED ON *ZIZIPHUS JUJUBE MILL.* FRUIT**

15.00.01 – drugs technology

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

Tashkent – 2020

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2020.2.PhD/Far48.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

Scientific supervisor:

Azizov Umarkhon Mukhtarovich

Doctor of chemical sciences, Professor

Official opponents:

Tukhtaev Khakim Rakhmanovich

Doctor of pharmaceutical sciences, Professor

Abdulladzhanova Nodira Gulomdzhanova

Doctor of chemical sciences, Professor

Leading organization:

Tashkent Institute of Chemical Technology

Defense will take place on « ____ » _____ 2020 at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

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

A.F.Dusmatov

Vice-chairman of scientific council on awarding scientific degrees, D.Ph.Sc., docent

E.S. Karieva

Scientific secretary of scientific council on awarding scientific degrees, D.Ph.Sc., professor

F.F.Urmanova

Chairman of scientific seminar Under scientific council on awarding scientific degrees, D.Ph.Sc., professor

INTRODUCTION

(abstract of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the research is to obtain the dry extract of unabi fruit and to develop on its basis the composition and technology of the encapsulated dosage form “Yuyuzin”, which has a hypotensive effect.

The object of the research was selected the dry extract of the fruit *Ziziphus Jujube Mill.* (unabi) and “Yuuzin” capsule dosage form.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, a technology for obtaining the dry extract of *Ziziphus Jujube Mill.* fruits was developed, the optimal conditions for the extraction process were determined;

the technology of the capsular dosage form "Yuyuzin" was developed;

quality standards for the dry extract of *Ziziphus Jujube Mill.* fruits and capsule dosage form have been developed;

hypotensive activity and harmlessness of the dry extract and the drug in capsule dosage form have been ascertained.

Implementation of research results. Based on the results from the development of antihypertensive drug technology based on the fruits of *Ziziphus Jujube Mill.*:

together with LLC Navkar Group, pilot industrial regulations for the substance and capsule dosage form “Yuyuzin” were approved (EIR 42 Uz-03873/04610617-1097-2019, ODA 42 Uz-03873/0461061-1100-2019). As a result, the opportunity was given to master the production technology of drugs with an antihypertensive effect;

State Unitary Enterprise “State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” approved the regulatory documents for dry extract of *Ziziphus Jujube Mill.* fruits, obtained permission for its production and use in medical practice (PAP 42 Uz-25389499-3762-2019). The approval of this document will provide an opportunity for the effective treatment of hypertension;

permission to conduct clinical trials for the “Yuuzin” preparation in capsule dosage form was obtained (letter of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 15, 2018 № 8n-3/280, resolution of the Presidium of the Pharmacological Committee of the State Unitary Enterprise State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment ”Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 15.01.2020, meeting №1). As a result, the opportunity was given to produce an effective drug based on domestic raw materials.

The structure and the volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of used literature and appendices. The volume of the dissertation is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Азизов У.М., Миракилова Д.Б., Турдиева З.В. Влияние технологических параметров на процесс экстракции при получении сухого экстракта плодов *Ziziphus Jujube Mill.* //Фармацевтический журнал.-2017. - №3. -С.79-82. (15.00.00., №2).

2. Turdieva Z.V., Azizov U.M., Farmonova N. T., Mirokilova D.B. Comparative analysis of aqueous and alcohol extracts amino acid composition of fruits of Jujube (*Ziziphus Jujube Mill.*) //Global Journal of Medical, Physical and Health Education. –2019.- №7. P.274-276. (ISSN: 2449-1802, GIF = 0,676).

3. Турдиева З.В., Азизов У.М., Миракилова Д.Б., Турсунова М.Х. Исследование безопасности сухого экстракта плодов унаби // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2019. -№4.-С.164-167. (15.00.00., №6).

4. Турдиева З.В., Турсунова М.Х., Миракилова Д.Б., Азизов У.М. Исследование хронической токсичности капсул «Унаби» //Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2019.-№4.-С.121-131. (15.00.00., №6).

5. Преснякова В.С., Фарманова Н.Т., Турдиева З.В. Стандартизация сухого экстракта плодов унаби //Химия растительного сырья. -2020.-№1.-С. 330-331. (ISSN 1029-5151, Scopus).

II бўлим (II часть; II part)

6. Турдиева З.В., Азизова У.М., Миракилова Д.Б., Камбаров. Х.Ж. Получение сухого экстракта из плодов унаби //Фармация: наука, образование, инновации и производство.-Ташкент , 2017, 16-17 ноября.- С.194-195.

7. Турдиева З.В., Азизов У.М., Хаджиева У.А. Технология получения сухого экстракта плодов унаби - *ZIZIPHUS JUJUBE MILL.* //Материалы научно-практическая конференция с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств - приоритетное направление развития фармацевтической науки».- Харьков, 2018 г. 13 декабря. № 22.- С.171-174.

8. Турдиева З.В., Миракилова Д.Б., Азизов.У.М. Гипотензивное лекарственное средство на основе плодов унаби //II Илмий-амалий конференция «Абу Али Ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар». Ташкент, 2019 г. 25 апрель. -С.78-80.

9. Миракилова Д.Б., Турдиева З.В. Результаты контроля качества сухого экстракта плодов *Ziziphus Jujube Mill* //XIV международного научного конгресс «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень». Санкт-Петербург, 2019 г. 17-19 октября. -С.100-101.

10. Turdiyeva Z.V., Mirakilova D.B., Azizov U.M. «Quality control of

«YuYuzin » capsules» // XIII International symposium on the chemistry of natural compounds. Shanghai, 2019 y.16-19 October. -P.226.

Автореферат «_____» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро
мувофиқлаштирилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 нусха. Буюртма № 100.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.