

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**АБДУНАЗАРОВА НОЗИМА БАХТИЁРОВА**

**КАТТА ҚОНЧЎП (*CHELIDONIUM MAJUS* L.) ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИ  
ВА УНИНГ АСОСИДА СУРТМА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ  
ЧИҚИШ**

**15.00.01- дори технологияси**

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

**Тошкент -2024**

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

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

**Contents of the abstract of philosophy dissertation (PhD)**

**Абдуназарова Нозима Бахтиёровна**

Катта қончўп (*Chelidonium majus* L.) куруқ экстракти ва унинг асосида суртма технологиясини ишлаб чиқиш..... 3

**Абдуназарова Нозима Бахтиёровна**

Разработка технологии сухого экстракта чистотела большого (*Chelidonium majus* L.) и мази на его основе..... 21

**Abdunazarova Nozima Baxtiyorovna**

Development of technology for dry extract of great celandine (*Chelidonium majus* L.) and ointment based on it..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 43

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**АБДУНАЗАРОВА НОЗИМА БАХТИЁРОВА**

**КАТТА ҚОНЧЎП (*CHELIDONIUM MAJUS* L.) ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИ  
ВА УНИНГ АСОСИДА СУРТМА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ  
ЧИҚИШ**

**15.00.01- дори технологияси**

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

**Тошкент -2024**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.3.PhD/Far82** рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Карнева Ёқут Саидкаримовна**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Максудова Фируза Хуршидовна**  
фармацевтика фанлари доктори, доцент

**Халилов Равшанжон Муратджанович**  
техника фанлари доктори, катта илмий ходим

**Ётақчи ташкилот:**

**ЎЗР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси**

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «26» сентябрь соат 13<sup>00</sup> 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: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (56 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2024 йил «6» сентябрь кунни тарқатилди.  
(2024 йил «6» сентябрь даги 56 рақамли реестр баённомаси).



**К.С.Ризаев**

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

**Х.Р.Тўхтаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби в/б, фарм.ф.д., профессор

**Ф.Ф.Урманова**

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

*Урманова*

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Биологик хилма-хиллик ҳақидаги Конвенция Котибиятининг маълумотларига кўра, ўсимлик асосидаги дори воситаларининг дунё бўйлаб савдоси 2010 йилда 90 млрд АҚШ долларига баҳоланган ва 2050 йилга келиб 5 трлн АҚШ долларига етиши кутилмоқда. Шунинг учун доривор ўсимликларни ҳар томонлама ўрганиш, таркибидаги биологик фаол моддаларни мажмуавий ёки якка ҳолда ажратиб олиш, уларнинг физик-кимёвий ва фармакотоксикологик хусусиятларини аниқлаш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида доривор ўсимликлар асосида фаол субстанциялар, дори препаратлари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш, фармакологик фаоллиги ва безарарлигини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада маҳаллий доривор ўсимликлардан биологик фаол моддаларни тўлиқ ажралиб чиқишини таъминловчи технологияларни математик моделлаштириш усулларини қўллаган ҳолда ишлаб чиқиш, олинган маҳсулотнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини меъёрий ҳужжатлар талабларига мослигини текшириш, уларнинг асосида юқори самарадорликка эга, турғун, безарар дори воситаларини яратишга қаратилган тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда аҳолини зарур бўлган дори воситалари билан таъминлаш бўйича кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилиб, шифобахш ўсимликларни кимёвий таркибини ўрганиш, асосий биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, дори воситалар учун тежамкор хавфсиз технологияларни ишлаб чиқиш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг 22-мақсадида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80 фоизга етказиш»<sup>1</sup> каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада, маҳаллий хомашё асосида замонавий сифат стандартлари талабларига жавоб берадиган, терапевтик фаоллиги чет эл аналогларидан қолишмайдиган янги дори воситаларини яратиш ҳисобига аҳолини иқтисодий жиҳатдан қулай фармацевтика маҳсулотларига бўлган эҳтиёжини қондириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ-4670-сон, 2020 йил 26 ноябрдаги «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларни уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

кўламини кенгайтиришга оид чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-4901-сон, 2022 йил 20 майдаги «Доривор ўсимликларни маданий ҳолда етиштириш ва қайта ишлаш ҳамда даволашда улардан кенг фойдаланишни ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-251-сон қарорлари, 2022 йил 21 январдаги «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-55-сон, 2022 йил 20 майдаги «Доривор ўсимликлар хомашё базасидан самарали фойдаланиш, қайта ишлашни кўллаб-қувватлаш орқали кўшимча қиймат занжирини яратиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-139-сон фармонлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазибаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ўсимлик хомашёларидан турли ажратмалар олиш технологияларини ишлаб чиқиш, буғлатиш ва қуритиш жараёнларини оптималлаштириш, стандартлаш, турғунлигига таъсир этувчи омилларни аниқлаш бўйича республикамиз етакчи олимлари У.М.Азизов, М.У.Усуббаев, Х.М.Комилов, Р.М.Халиловларнинг илмий изланишлари катта аҳамият касб этади. Трансдермал кўлланиладиган дори воситалар таркибини танлаш, фаол субстанцияни ажралиб чиқишига таъсир этувчи омилларни ўрганиш, дори шаклининг структура-механик хоссаларини аниқлаш, биофармацевтик изланишларни ўтказиш бўйича тадқиқотлар З.А.Назарова, С.Н.Аминов, Ё.С.Кариева, Н.С.Файзуллаевалар томонидан олиб борилган.

Дунё миқёсида катта қончўп (*Chelidonium majus* L.) ўсимлигининг тарқалиши, кимёвий таркиби, фармакологик фаоллиги аниқлаш, таркибидан алкалоидлар, флавоноидларни ажратиб олиш, унинг асосида аллопатик ва гомеопатик дори воситалар технологиясини ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш борасида F. Meng, G.Mazzanti, Y.C. Lee, V.O. Kaminsky, M. Gilca, M. Gerencer, E. Fik, A.P. Crijns, M.L. Colombo, H.S. Chung, K.M. Cho, R.B. Cheng, L. Cahlíková, S.J. Biswas, J. Benninger, С.В. Первушкин, В.А. Куркин, Э.Р. Хабибуллина, Т.С. Полухина, А.А. Погочкая, Т.В. Миллер, А.П. Кудряшов, Я.Ф. Копытьколарнинг илмий изланишларини эътироф этиш лозим. Ўсимлик экстрактларига биологик фаол моддаларни ажралиб чиқишига таъсир этувчи омилларни аниқлаш, мўътадил технологияни ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш, уларни фармакологик хусусиятларини аниқлаш борасидаги кенг қамровли тадқиқотлар Н.В. Дубашинская, Л.С. Дышлюк, Г.И. Сержантов, М.В. Леонова, А.В. Локарев, М.А. Огай, Ю.А. Морозов, В.П. Голицын, В.Л. Ермакова, С.А. Чукаев, F. Chemat, H.S. Chung, M. Gerencer, W. Huang, M.T. Khayyal, M.H. Lee, H.A. Mouse, S. Nadova, H. Ozbilge, K. Pontin, A.R. Ribeiro,

B. Rózalska, S. Saggu томонидан олиб борилган.

Мазкур диссертация иши катта қончўп хомашёсидан қуруқ экстракт олишнинг мўътадил шароитларини танлаш, уни стандартлаш ва яроқлилиқ муддатини белгилаш, ушбу экстракт асосида бактерицид, яра битказувчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга қўшқинланган таркибли суртма дори шаклидаги дори воситаси таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, сифат, миқдор, реологик кўрсаткичлари ҳамда турғунлигини аниқлаш бўйича биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимлик ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаси ва КА-11-002+КА-11-003 «Юқори кўрсаткичли хавфсиз ва ишлаб чиқаришда паст таннархли суртма дори воситасини яратиш ва ишлаб чиқиш» номли амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** катта қончўп ўсимлигидан қуруқ экстракт олиш, ҳамда ушбу экстракт, прополис ва чаканда мойи асосида янги қўшқинланган таркибга эга яллиғланишга қарши, бактерицид ва яраларни битишини тезлаштирувчи суртманинг илмий асосланган таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

катта қончўп хомашёси таркибидаги биологик фаол моддаларнинг ажралиб чиқишига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш ҳамда экстракция жараёнини Бокс–Уилсон усулида тажрибаларни математик режалаштириш ёрдамида оптималлаш;

катта қончўп ўсимлигидан олинган экстрактни қуритиш жараёнининг мақбул шароитларини белгилаш;

амалдаги меъёрий ҳужжат талабларига асосан олинган қуруқ экстрактни стандартлаш, яроқлилиқ муддати ва сақланиш шароитларини белгилаш;

катта қончўп қуруқ экстракти, чаканда меваларининг мойи ва прополис сақлаган қўшқинланган суртма таркибинини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш;

таклиф этилаётган суртманинг сифат меъёрларини белгилаш ҳамда турғунлигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб бориш;

қўшқинланган суртманинг реологик хоссаларини аниқлаш;

тавсия этилаётган янги қўшқинланган таркибга эга яллиғланишга қарши, бактерицид ва яраларни битишини тезлаштирувчи суртманинг ишлаб чиқаришга ва тиббиётда қўллашга руҳсат олиш учун меъёрий - техник ҳужжатларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига тақдим этиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида катта қончўп – *Chelidonium majus* L. ўсимлигининг қуруқ экстракти, унинг асосидаги қўшқинланган суртма олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** катта қончўп хомашёсидан биологик фаол моддаларнинг экстракцияси жараёнини ўрганиш ва оптималлаштириш, олинган экстрактни қуритиш, стандартлаш, комбинирланган суртманинг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш, реологик хоссаларини аниқлаш ҳамда тегишли меъёрий ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотларни олиб боришда технологик (қаттиқ жисм-суюқлик тизимида экстракция қилиш, қуритиш), физикавий, физик-кимёвий (спектрофотометрия, титриметрия), биофармацевтик, фармакологик усуллар қўлланилиб, тадқиқот натижаларининг статистик таҳлилида Стюдентнинг *t*-мезонидан фойдаланилган. Қуруқ экстракт олишда технологик жараёнларни оптималлаштириш учун Бокс-Уилсон бўйича математик моделлаштириш усули, қуритиш параметрларини аниқлашда эса - лотин квадратининг 3x3 туридаги режа қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

катта қончўп хомашёсидан биологик фаол моддаларни экстракция қилиш учун мақбул шароитлар аниқланган, математик моделлаштириш усули ёрдамида жараёнлар оптималлаштирилган ва қуруқ экстракт олиш технологияси ишлаб чиқилган;

катта қончўп қуруқ экстракти учун тажрибаларда қўлланилган тўрт хил қуритиш усулларида иситиш агентини мажбурий шамоллатиш усули мақсадга мувофиқ деб исботланган ҳамда лотин квадратининг 3x3 туридаги режа асосида экстрактни жойлаштириш қалинлиги, иситиш агентини узатиш тезлиги ва жараённинг бориш вақти каби параметрлари аниқланган;

катта қончўп (*Chelidonium majus* L.) қуруқ экстракти, прополис (*Propolis*) ва чаканда (*Hippophae rhamnoides* L.) мевалари мойини сақлаган комбинирланган суртма таркиби *in vitro* тажрибалари асосида таклиф этилган ва технологияси ишлаб чиқилган;

комбинирланган суртманинг реологик хоссаларини ўрганишда деформацияга олиб келувчи куч қўлланилганидан сўнг тикланиш хусусиятини таъминловчи тиксотропик хусусиятига эгаллиги, ноньютон суюқликлар гуруҳига кириши аниқланган ҳамда ҳисобланган механик барқарорлик ва динамик оқиш коэффициентлари асосида тизимнинг қониқарли тақсимланиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

катта қончўп қуруқ экстракти сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича стандартланган ҳамда алкалоидлар, флавоноидлар, ошловчи моддалар ва органик кислоталарнинг меъёрлари аниқланган;

комбинирланган таркибли бактерицид, яра битишини тезлаштирувчи ва яллиғланишга қарши суртманинг сифат меъёрлари аниқланган;

катта қончўп қуруқ экстракти ҳамда комбинирланган таркибли суртманинг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатлари асосланган;

илмий тадқиқот натижасида бактерицид, яра битказувчи ва яллиғланишга қарши суртма шаклидаги дори воситасини тиббиётда қўллаш

ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш мақсадида меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда олинган натижалар замонавий физик-кимёвий, технологик, биофармацевтик, фармакологик, реологик текширувлар асосида тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида синовдан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти катта қончўп (*Chelidonium majus* L.) ер устки қисмидан қуруқ экстракт олишнинг мўътадил усулини ишлаб чиқилганлиги, оптимал қуритиш усули ва унинг параметрлари таклиф этилганлиги, экстракт асосида бактерицид, яра битказувчи ва яллиғланишга қарши комбинирланган суртма таркиби танланиб, технологияси яратилганлиги ҳамда уларнинг сифат меъёрлари белгиланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти комбинирланган суртма учун тажриба саноат регламенти тасдиқланганлиги, шунингдек «Radiks» МЧЖ билан ҳамкорликда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилганлиги ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш мақсадида «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига тақдим этилганлиги билан изоҳланиб, бактерицид, яра битказувчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга импорт ўрнини босувчи доривор ўсимликлар асосида дори воситалар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Катта қончўп (*Chelidonium majus* L.) қуруқ экстракти ва унинг асосида суртма технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бактерицид яра битказувчи суртма»га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№IAP 06250, 30.06.2020 й). Натижада катта қончўп қуруқ экстракти, чаканда мойи ва прополис сақлаган кўп компонентли суртмани ишлаб чиқариш имконини берган;

«Хелопонтен» суртмаси учун корхона фармакопея мақоласи лойиҳаси ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига рўйхатдан ўтказиш учун топширилган «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасининг 2023 йил 3 июлдаги 29/11-04824-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши самарали бактерицид, яра битказувчи ва яллиғланишга қарши дори воситасини ишлаб чиқариш имконини беради;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида катта қончўп қуруқ экстрактининг специфик фармакологик фаоллиги ҳамда ўткир захарли эмаслиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли антибактериал фаолликга эга безарар дори воситаларини ишлаб чиқариш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 119 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Тадқиқот объектларининг тавсифи ва ўсимлик хомашёларидан субстанциялар олиш ҳамда яраларни даволашда қўлланиладиган юмшоқ дори шакллари**» номли биринчи бобида *Chelidonium majus* L. ўсимлиги, прополис ва чаканда мойининг кимёвий таркиби, фармакологик таъсири, уларнинг асосида олинган дори воситалар, халқ табобатида ҳамда замонавий тиббиётда қўлланилиши ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек, ушбу бобда ўсимлик хомашёсидан турли агрегат ҳолатидаги экстрактларни олишда таъсир этувчи омилларни ўрганиб, жарёнларни оптималлаштириш, уларни стандартлашда замонавий усулларни қўллаш, яра жараёни, унинг босқичлари ҳамда уларни даволашда қўлланиладиган суртма шаклидаги дори воситалар ёритилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотда қўлланилган усуллар, ёрдамчи моддалар тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида қончўп ўсимлигининг ер устки қисмидан қуруқ экстракт олиш технологиясини ишлаб чиқишда қўлланилган технологик тадқиқот усуллари, ушбу экстракт ҳамда унинг асосида ишлаб чиқилган суртманинг сифатини баҳолашда қўлланилган кимё - аналитик тадқиқот усуллари келтирилган.

Диссертациянинг «**Қончўп хомашёсидан қуруқ экстракт олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш**» деб номланган учинчи боби *Chelidonium majus* L. хомашёсидан (х/а) биологик фаол моддалар (БФМ)ни ажратиш олишнинг мақбул шароитларини танлаш, олинган экстрактни қуритиш усулини илмий асослаш ва олинган натижалар асосида қуруқ экстракт

технологиясини ишлаб чиқиб, стандартлаш ишларини амалга оширишга бағишланган.

Қончўп х/а-сидан БФМ (алкалоид, флавоноид, ошловчи моддалар ва органик кислотлар)ни ажралиб чиқишига эритувчи, жараён ҳарорати, хомашёни майдалик даражаси каби омилларнинг таъсири ўрганилди.

*Самарали эритувчи ва жараён ҳароратини танлаб олиш.* Тажрибаларда этил спиртининг 20 дан 90% гача бўлган концентрацияси ҳамда  $20\pm 5$  °С,  $45\pm 5$ °С,  $65\pm 5$  °С ва  $85\pm 5$  °С ҳарорат таъсирида мақсадли БФМнинг ажралиб чиқиши ўрганилди.

Ҳарорат остида олиб борилган тадқиқотларда 70%-этил спиртида БФМ унуми юқори эканлиги кузатилди. 70%-этил спиртида  $65\pm 5$  °С ҳарорат остида олиб борилган экстракция жараёнида қуруқ экстракт унуми  $45\pm 5$  °С ҳароратдагига нисбатан 10% юқори,  $85\pm 5$ °С ҳароратдагисига нисбатан 2% кам. Ҳарорат  $65\pm 5$  °С дан  $85\pm 5$  °С гача кўтарилгач БФМни унуми сезиларсиз даражада (2-3%га) ошган. Этил спиртини  $85 \pm 5$  °С ҳароратда учувчанлиги янада ортиб кетиши ва қончўпдан олинган экстрактнинг яллиғланишга қарши хусусиятини асосан алкалоид ва флавоноидлар белгилашини ҳисобга олиб, қончўп х/а сини экстракция жараёнини 70%-ли этил спиртида  $65\pm 5$  °С ҳарорат остида олиб бориш лозим деган хулосага келинди. Мазкур шароитда олиб борилган экстракция жараёнида алкалоид ва флавоноидларни хомашёда сақланишига нисбатан 95%, ошловчи моддалар ва органик кислоталарни 70%-дан юқори унум билан ажратиб олиш мумкин.

*Хомашё майдалик даражасини танлаб олиш.* Кейинги тадқиқотларимизни қончўп х/а-сидан БФМни экстракцияси учун хомашё майдалик даражасини танлаб олиш бўйича олиб бордик ва 2-6 мм майдаликдаги хомашёда ўтказилган тажрибада қуруқ экстракт ҳамда БФМнинг унуми юқори эканлиги кузатилди.

Юқорида келтирилган шароитда майдаланган қончўп х/а-сини 70%-ли этил спиртида  $65\pm 5$  °С ҳарорат остида 8 соатдан 5 марта экстракция қилинганда, хомашё оғирлигига нисбатан қуруқ экстрактнинг унуми 21,82% ташкил этди, мос равишда хомашёда сақланишига нисбатан алкалоидлар – 95,61%, флавоноидлар – 95,72%, ошловчи моддалар – 74,28% органик кислоталар– 73,86% унум билан ажратиб олинди.

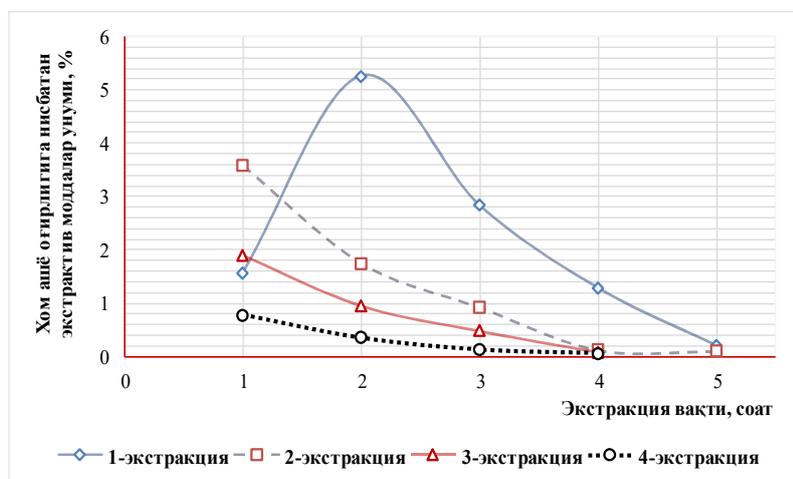
*Қончўп х/а-сини экстракция жараёнини Бокс–Уилсон усулида тажрибаларни математик режалаштириши ёрдамида оптималлаш.* Бир факторли тажрибалар вақтида иссиқлик қаттиқ ва суюқ фазага бир хил тарқалиши учун узоқ вақт кетиши сабабли, экстракция жараёнини аралаштириш орқали олиб бориш мақсад қилинди. Режалаштиришнинг кўрсаткичи сифатида фазаларнинг биринчи таъсир вақтидаги хомашё оғирлигига нисбатан қуруқ экстракт унуми олинди. Экстракция жараёнига таъсир этувчи омиллардан аралаштиргични айланиш тезлиги ( $X_1=20, 30, 40$  айл/дақ), жараённинг бориш вақти ( $X_2=4, 6, 8$  соат), хомашё ва эритувчи нисбати ( $X_3=1:3, 1:4, 1:5$ ), хомашё майдалик даражаси ( $X_4=2, 4, 6$  мм) ўрганилди.

Натижада қуйидаги регрессия тенгламалари олинди:

$$Y = 36,3875 + 4,0625 X_1 + 4,4875 X_2 + 2,4 X_3 + 2,1875 X_4$$

Хулоса қилганда барча коэффициентлар қийматдор бўлиб, қончўп х/а-сини 70%-ли этил спирти ёрдамида  $65 \pm 5$  °C ҳарорат остида аралаштириш усули билан экстракцияси учун қуйидаги шароитлар танлаб олинди: аралаштиргични айланиш тезлиги – 40 литр айланиш/дақиқа, жараённинг бориш вақти – 8 соат, хомашё ва эритувчи нисбати – 1:5, хомашё майдалик даражаси – 6 мм.

*Экстракция жараёнини динамикаси.* Қончўп х/а-сини 70%-ли этил спирти ёрдамида  $65 \pm 5$  °C ҳарорат остида аралаштириш усули билан экстракцияси давомида вақт ўтиши билан экстрактив моддаларни унуми ўрганилди. Ҳар бир соатда экстрактив моддаларнинг унуми график кўринишда 1-расмда келтирилган.



**1- расм. Қончўп х/а-сини 70%-ли этил спирти ёрдамида  $65 \pm 5$  °C ҳарорат остида аралаштириш усули билан экстракциясининг динамикаси**

1-расмдан кўришиб турибдики, 1-экстракциянинг 1-соатида экстрактив моддалар унуми 2-соатдагисидан уч барабар кам. Бу ҳолатни 1-соатнинг аксарият вақти хомашёни бўкишига кетганлиги билан изоҳланади. Диаграммадан кўришиб турибдики, 4-экстракцияда умумий 1,2% экстрактив моддалар ажралиб чиқмоқда. 5-экстракция вақтида унум 1,0% дан ҳам тушиб кетишини ҳисобга олганда қончўп х/а-сини 70%-ли этил спирти ёрдамида  $65 \pm 5$  °C ҳарорат остида аралаштириш усули билан экстракциясини тўрт марта амалга ошириш етарли деган хулосага келинди. Бунда хомашёга эритувчи солинганч 1 соат давомида бўктириб қўйилади сўнг, ҳар бир экстракция вақтини камида уч соатдан амалга оширилади.

Динамик ва статистик усулларни таққослайдиган бўлсак, статистик усулда экстракция беш мартаба 8 соатдан олиб борилиши лозим эди, динамик усулда экстракциялар сони бир мартага, вақт сарфи эса 3 баробарга камайди.

*Қончўп х/а-сидан олинган экстрактни қуритиш жараёнини мақбул шароитларини белгилаш.* Қуритиш жараёни усулини танлаб олиш учун қуритиш шкафида вакуумли (1-усул) ва вакуумсиз шароитда (2-усул), инфрақизил нур таъсири остида (3-усул), иситиш агентини мажбурий шамоллатиш орқали (4-усул) қуритиш усуллари ўрганилди (1-жадвал).

**Қуриштиш усулининг қончўп х/а-сидан олинган экстрактни қуриштиш  
жараёнига таъсири**

Таҳлил қилинган кўрсаткичлар	Қуриштиш усуллари				
	1	2	3	4	
Хомашё оғирлигига нисбатан қуруқ экстракт унуми (майдаланмаган), %	22,13	19,05	20,65	21,87	
Қуриштиш жараёнига сарфланган вақт, соат	16	32	12	6	
Элакдан ўтмаган қуруқ экстракт миқдори, %	5,94	20,17	16,75	6,36	
Қуруқ экстрактнинг намлик улуши, %	3,18	9,25	4,27	3,46	
Қуруқ экстрактда БФМни миқдорий улуши, %	алкалоид	1,47	1,51	1,44	1,54
	флавоноид	2,43	2,53	2,38	2,56
	ошловчи моддалар	9,18	8,93	8,86	9,20
	органик кислоталар	4,52	4,48	4,51	4,53

Натижалардан кўриниб турибдики, 4-усулда бошқа қуриштиш усулларига нисбатан энг кам вақт сарфланган. Қуруқ экстрактнинг намлик улуши бўйича энг юқори кўрсаткич 2-усул (вакуумсиз шароит)да қуриштилган намунага тегишли бўлди. Бундан ташқари 2-усулда олинган намунада намлик улуши юқори эканлиги ҳисобига қисман ёпишқоқлик хусусияти ҳам мавжуд эди ва шунинг ҳисобига майдалаш ва элаш жараёнларида йўқотишлар ҳам мазкур усулда бошқаларига нисбатан юқори бўлди. Қуруқ экстрактда биологик фаол моддаларни миқдорий улуши бўйича 1- ва 2- усулларда деярли бир хил натижаларга эришилди, улар орасидаги сезиларсиз фарқ ҳам намлик миқдорининг турлича эканлигига боғлиқ. 1-жадвалдаги натижалардан яна шуни кузатиш мумкинки узок вақт давомидаги ҳарорат ва инфрақизил нурнинг таъсирида алкалоид, флавоноид, ошловчи моддаларнинг қисман парчаланиши ҳисобига йўқотилишига олиб келмоқда. Юқоридагилардан келиб чиқиб, қончўп х/а-сидан 70%-ли этил спирти ёрдамида олинган экстрактни қуриштиш учун иситиш агентини мажбурий шамоллатиш усули танлаб олинди.

Навбатдаги изланишлар экстрактни ушбу усул билан қуриштишнинг мақбул шароитларини танлашга қаратилди. Тажрибаларда омилларнинг қуйидаги кўрсаткичлари танлаб олинди:

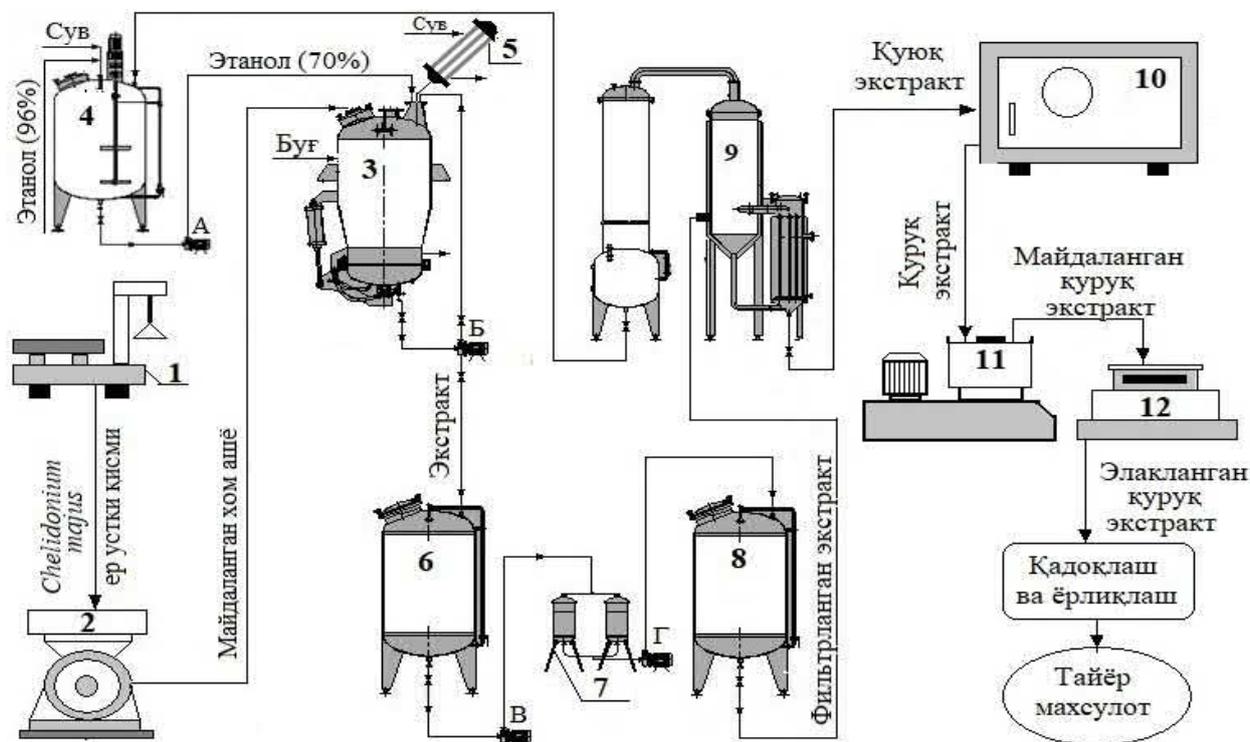
- А – экстрактнинг жойлаштириш қалинлиги, мм ( $A_1=15$ ;  $A_2=20$ ;  $A_3=25$ );
- В – иситиш агентини узатиш тезлиги, метр/сония ( $B_1=12$ ;  $B_2=15$ ;  $B_3=17$ );
- С – жараённинг бориш вақти, соат ( $C_1=3$ ;  $C_2=4$ ;  $C_3=5$ ).

Тажрибалар лотин квадратлари усулининг 3x3 режасида олиб борилди ва натижалар статистик таҳлил қилинди. Тажрибалар натижаларининг кўрсаткичи сифатида қуруқ экстрактдаги намлик улуши олинди. Олинган натижаларга асосан қончўп х/а-сидан 70%-ли этил спирти ёрдамида олинган экстрактни иситиш агентини мажбурий шамоллатиш усулида қуриштишда қуйидаги шароитда олиб бориш лозимлиги белгиланди:

- экстрактнинг жойлаштириш қалинлиги – 15 мм;
- иситиш агентини узатиш тезлиги – 15 метр/сония;
- жараённинг бориш вақти – 5 соат.

*Қончўп ер устки қисмидан қуруқ экстрактни ишлаб чиқиши*

технологиясининг баёни. Олинган натижалар асосида қончўп х/а-сидан «Катта қончўп куруқ экстракти» субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилди (2-расм).



2-расм. Катта қончўп ўсимлигининг ер устки қисмидан куруқ экстракт ишлаб чиқаришнинг жиҳозли технологик схемаси

Ҳавода қуритилган қончўп х/а-си тешиклари диаметрининг ўлчами 6 мм бўлган элак ўрнатилган болғачали тегирмонда (1) майдаланади. Тайёр бўлган хомашёдан тарозида (2) 50,0 кг тортиб олинади ва экстракторга (3) жойланади. Ўлчагичда (4) тайёрланган 70% этил спиртидан мотор (А) орқали экстракторга (3) 250,0 л солинади. Хомашё 1 соат давомида бўктириб қўйилгач экстракторнинг махсус бўлимига сув буғи узатилади, сўнг моторни (Б) ишга тушириб, дақиқасига 40 л эритувчини экстрактор тубидан устки қисмига узатиб динамик шароит яратилади ва  $65 \pm 5$  °С ҳарорат остида 3 соат давомида экстракция қилинади. Этил спиртини йўқотилишини олдини олиш мақсадида иссиқлик алмашинувчи жиҳозга (5) совуқ сув узатилади ва буғланаётган этил спирти экстракторга қайтариб турилади. Белгиланган вақт тугагач сув буғи узатилиши тўхтатилади, экстракт совитилиб, мотор (Б) орқали биринчи 100,0 л экстракт йиғгичга (6) қуйиб олинади. Экстракторга (3) 100,0 л миқдорда янги 70% этил спирти қуйилади ва биринчи экстракция каби шароитда экстракция жараёни олиб борилади. Натижада 100,0 л иккинчи экстракт олинади. Шу йўсинда яна икки марта экстракция жараёни амалга оширилади ва экстрактлар йиғгичга (6) бирлаштириб борилади.

Йиғгичга (6) бирлаштириб борилган 400,0 л экстракт мотор (В) орқали филтрга (7) йўналтирилади ва филтрланган экстракт мотор (Г) орқали йиғгичга (8) қуйилиб олинади. Филтрланган экстракт 40-50 л дан бўлаклар бўлгатиш қурилмасига (9) узатилади. Экстракт қуюқ масса ҳосил бўлгунча

қуюлтирилади ва қуришти жихозининг подносига 15 мм қалинликда жойланади. Поднослар қуришти жихозга (10) жойланади сўнг,  $65 \pm 5$  °С ҳароратга эга иссиқ хаво 15 метр/сония тезликда узатилади ва 5 соат давомида қуриштилади. Қуруқ экстракт подноздан қириб олинган пичоқли тегирмонда (11) майдаланади ва тешиклари диаметри 0,5 мм бўлган элакдан ўтказилади. Элакдан ўтмаган қисми майдалаш ва элаш жараёнидан қайта ўтказилади. Тайёр бўлган қуруқ экстракт қадоқланади ва ёрликланади.

Қуруқ экстракт унуми хомашё оғирлигига нисбатан 20% дан кам бўлмаслиги керак.

Қончўп қуруқ экстрактини стандартлаш «Экстрактлар» (ЎзР ДФ I), «Экстракты» (ГФ XIV, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9<sup>th</sup> edition) ва бошқа фармакопея талаблари асосида олиб борилди. Бунда ташқи кўриниши, эрувчанлиги, чинлиги (алкалоидлар, флавоноидлар, ошловчи моддалар ва органик кислоталар), қуриштида масса йўқотилиши, оғир металллар, микробиологик тозаллиги, қолдиқ органик эритувчилар миқдори, асосий БФМ миқдори аниқланди ва меъёрлар белгиланди.

Экстракт таркибидаги БФМнинг миқдорини аниқлашда олинган натижалар ва уларнинг метрологик тавсифи 2-жадвалда келтирилган.

2- жадвал

**Қончўп қуруқ экстракти намуналарида БФМнинг миқдори ва натижаларнинг метрологик тавсифи**

μ	F	X <sub>ўрт</sub>	S <sup>2</sup>	S	P, %	t(P,f)	ΔX	ΔX <sub>ўрт</sub>	ε <sub>ўрт</sub> , %
Алкалоидлар йиғиндисининг миқдори хелидонинга нисбатан									
1,58 1,62 1,53 1,56 1,60	4	1,57	0,0012	0,0349	95	2,78	0,09	0,0434	2,75
Флавоноидлар йиғиндисининг миқдори рутинга нисбатан									
2,53 2,56 2,55 2,58 2,60	4	2,56	0,0007	0,027	95	2,78	0,075	0,0336	2,92
Ошловчи моддалар миқдори танинга нисбатан									
9,05 9,23 9,15 9,18 9,16	4	9,15	0,0043	0,0658	95	2,78	0,18	0,08	1,99
Органик кислоталар миқдори олма кислотасига нисбатан									
4,54 4,60 4,56 4,58 4,65	4	4,58	0,018	0,0422	95	2,78	0,1173	0,0525	2,55

Олинган натижаларга асосан илк бор технологияси ишлаб чиқилган катта қончўп қуруқ экстракти таркибидаги 4 та БФМ гуруҳи бўйича стандартланди ва экстрактда алкалоидлар йиғиндисининг миқдорий улуши 1,5% дан, флавоноидлар йиғиндиси 2,5% дан, ошловчи моддалар йиғиндиси 9,0% дан, органик кислоталар йиғиндиси 4,5% дан кам бўлмаслиги керак деган талаб

ўрнатилди.

Қончўп куруқ экстрактининг яроқлилигини аниқлаш мақсадида 5 серияда намуналар олинди. Куруқ экстракт ўсимлик табиатига эга бўлганлиги сабабли изланишларда узоқ муддат давом этувчи усулдан фойдаланилди. Сифат ва миқдор кўрсаткичлар изланишларнинг 1-чи йилида – ҳар 3 ойда, кейинги йилларда – ҳар 6 ойда текшириб борилди.

Тадқиқотларда қуйидаги қадоқлов материалларидан фойдаланилди: ГОСТ 10354-82 полиэтилен пленкадан тайёрланган ОСТ 64-065-88 бўйича икки қаватли пакетлар (1-қадоқ тури) ва TS 64-15390981-02:2018 бўйича полиэтиленли флаконлар (2-қадоқ тури).

Олинган натижаларга асосан, таҳлил қилинган намуналарнинг ташқи кўриниши, чинлиги, қуритишда масса йўқотилиши, оғир металллар, қолдиқ этил спиртининг миқдори каби кўрсаткичлари 3 йил мобайнида меъёрий ҳужжатлар ва спецификацияда келтирилган талабларга жавоб берди, аммо куруқ экстракт таркибидagi БФМ миқдори 30 ой (2,5 йил)дан сўнг белгиланган меъёрдан камайиши кузатилди. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, қончўп куруқ экстрактига ушбу қадоқ турларида яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

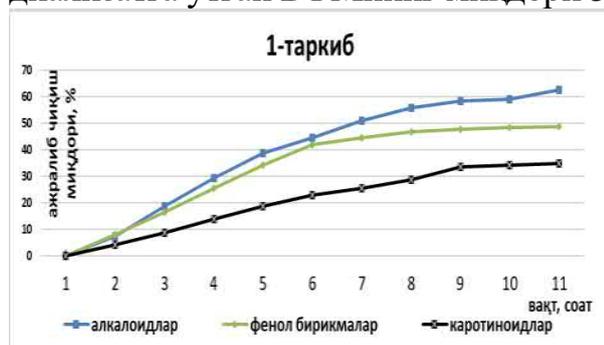
Олинган куруқ экстрактнинг ўткир заҳарлилиги ва антибактериал фаоллиги махсус тестлар ёрдамида “Dori vositalarini standartlash Ilmiy Markazi” МЧЖ да аниқланди. Олинган натижаларга кўра, катта қончўп куруқ экстракти амалий токсик бўлмаган моддалар гуруҳига киради. Таҳлил қилинаётган куруқ экстрактнинг 10, 20, 30% сувли эритмалари *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus cereus* каби бактерияларга нисбатан юқори антимиқроб таъсир кўрсатди. Шунингдек, ҚЭнинг 30% сувли эритмаси *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* га 10% ва 20% эритмаларга нисбатан юқорироқ антимиқроб таъсир кўрсатган.

Диссертациянинг «**Қончўп куруқ экстракти, прополис ва чаканда мойи асосида бактерицид, яра битишини тезлаштирувчи ва яллиғланишга қарши суртма технологиясини ишлаб чиқиш**» деб номланган тўртинчи бобида кўп компонентли суртмани таркибини танлаш, технологиясини ишлаб чиқиш, стандартлаш ҳамда реологик ва биофармацевтик хоссаларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар келтирилган.

Дастлабки тадқиқотларда адабиётларда келтирилган эмульсион асослар ёрдамида 7 та намунада суртмалар тайёрланди. Сўнг ингредиентларнинг бири-бирига мутаносиблигини текшириш учун 48 соатга қолдирилди. Бунда №5 таркибдаги суртмада сувли қисми ажралиб қолди, №4 таркиб бўйича тайёрланган суртма коллоид турғунлиги бўйича, №7 ва №3 таркибли намуналар эса термотурғунлиги бўйича меъёрий ҳужжат томонидан белгиланган талабга мос келмади ва шу сабабли ушбу таркиблар кейинги таҳлиллардан чиқариб ташланди.

Навбатдаги изланишлар қолган учта таркибдаги суртма намуналаридан асосий БФМнинг ажралиб чиқишини аниқлашга қаратилди. Биофармацевтик тадқиқотларни *in vitro* усулида олиб бориш учун Л. Кривчинский бўйича мувозанатли диализ усули қўлланилди. Вақт ўтиши билан суртма таркибидан

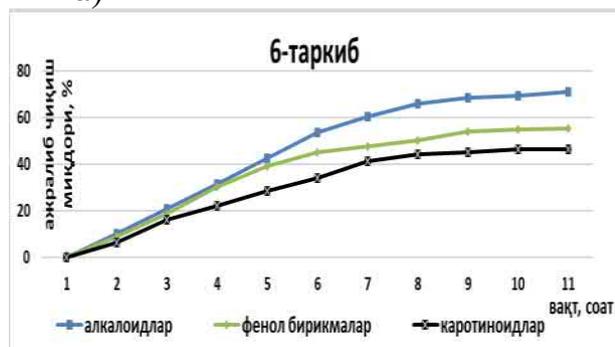
диализатга ўтган БФМнинг миқдори 3-расмда келтирилган.



а)



б)



в)

3-расм. *In vitro* тажрибаларида катта қончўп қуруқ экстрактини сақлаган суртма намуналаридан БФМнинг диализ муҳитга ажралиб чиқиш кинетикаси:

- а) 1-таркибли суртма намунаси
- б) 2-таркибли суртма намунаси
- в) 6-таркибли суртма намунаси

Олинган натижаларга асосан, БФМнинг ажралиб чиқиш кинетикасига кўра, суртма намуналарини қуйидаги имтиёзлар қаторида жойлаштириш мумкин: алкалоидлар учун - №6 таркиб > №1 таркиб > №2 таркиб, полифеноллар учун - №6 таркиб > №1 таркиб = №2 таркиб, каротиноидлар учун - №6 таркиб > №2 таркиб > №1.

Олиб борилган тадқиқотларга асосан, таҳлил қилинган 3 та таркибли суртмадан №6 таркибдаги намуна уч хил БФМнинг ажралиб чиқиш кинетикаси бўйича энг юқори натижаларни кўрсатди ва айнан шу таркиб кейинги изланишлар учун ажратиб олинди.

Навбатдаги изланишлар суртма таркибидаги катта қончўп қуруқ экстракти, прополис ва чаканда мойининг киритиладиган миқдорини аниқлашга қаратилди. Бунинг учун турли концентрацияли суртмалар тайёрланди ва “Шарқ табобати” илмий-тадқиқот институти олимлари томонидан ША даражали термал куйиш моделига уларнинг самарадорлиги ўрганилиб, кейинги тадқиқотларни 2% суртма билан олиб бориш мақсадга мувофиқлиги белгиланди.

Яра битишини тезлаштирувчи ва яллиғланишга қарши суртма қуйидаги таркибда таклиф этилди:

Қончўп қуруқ экстракти	2,0 г
Прополис (КФМ 42Уз-18243068-3590-2019)	2,0 г
Чаканда мойи КФМ 42Уз-18243068-1721-2020)	2,0 г
Вазелин (РФ ДФ IV (ОФС.1.3.0001.15)	53,0 г
Эмульгатор Т-2 (ТШ У 22942814.001.-2001 )	2,0 г
Тозаланган сув (РФ ДФ IV ФМ.2.2.0020.18)	100 г гача

0,2 кг катта қончўп қуруқ экстракти сув-спирт-глицеринли аралашмада (1:1) эритилади (аралашма №1).

5,64 кг вазелин ва 0,94 кг Т-2 эмульгатори чинни ховончага солинади ҳамда эригунча 55-60°C ҳарорат остида сув ҳаммомида аралаштириб турилади. Сўнг 0,2 кг чаканда мойи тортиб, қўшилади ва бир хил масса ҳосил бўлгунга қадар аралаштирилади. Ушбу массага № 1 аралашма қўшилади. Ҳосил бўлган аралашмага 90-95°C ҳароратгача қиздирилган 2,82 кг тозаланган сув қўшилади, сўнг 0,2 г прополис солинади ва аралашма ҳарорати тахминан 30°C бўлгунча гомогенлаштирилади. Тайёр суртманинг ички структураси тикланиши учун 1 суткага салқин жойда қолдирилади. Натижада 10,0 кг суртма олинади.

Суртма тўлиқ совитилгач меъёрий ҳужжатлар талабларига мослиги текширилади. Мос бўлса суртма 20 г ± 4 % дан тубаларга солинади. Суртма солинган тубалар ёпилади ва талабларга мос равишда ёрликланади ва қадоқланади.

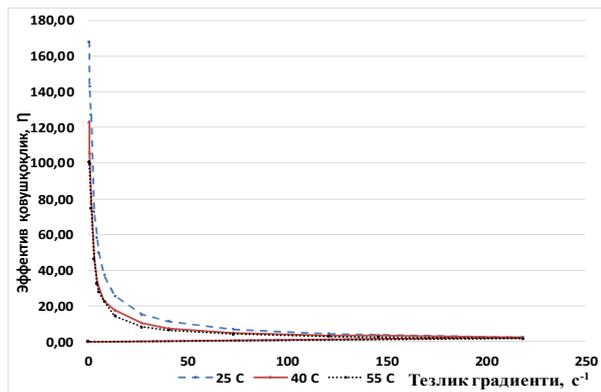
Таклиф этилган технология асосида тайёрланган суртма ЎзР ДФ I нашри ("Сиртга қўллаш учун юмшоқ дори препаратлар"), РФ ДФ XIV нашри (ОФС.1.4.1.0008.18), ОСТ 64-492-85 талаблари асосида стандартланди. Бунда суртма таркибида алкалоидлар йиғиндисининг миқдорий улуши хелидонинга нисбатан 0,03% дан, фенол бирикмалар йиғиндисининг миқдорий улуши 0,9% дан, каротиноидлар йиғиндисининг миқдорий улуши β-каротинга нисбатан 3,0 мг% дан кам бўлмаслиги лозим деган талаб ўрнатилди.

Тадқиқотлар натижасида катта қончўп қуруқ экстракти, прополис ва чаканда мойи сақлаган суртма учун меъёрий ҳужжатлар «Radiks» МЧЖ билан ҳамкорликда корхона фармакопея мақоласи лойихаси ишлаб чиқилиб, ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига тақдим этилди ва айни вақтда кўрилиш жараёнида.

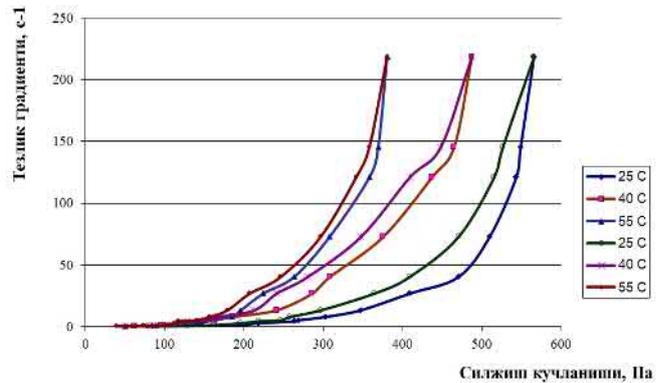
Навбатдаги тадқиқотларда мураккаб таркибли суртманинг реологик хоссалари Германиянинг "Реотест-2" ротацион вискозиметрида амалга оширилди. ЎзР худуди мўътадил континентал ва субтропик континентал иқлим зоналарида жойлашганлиги сабабли тадқиқотлар учта ҳарорат режимида амалга оширилди: 25°C, 40°C, 55°C.

Олинган натижаларга асосан, деформация кучларининг ошиши натижасида силжиш кучланиши кўрсаткичларини ортиши ҳамда самарали қовушқоқликнинг камайиши кузатилмоқда, бу эса таҳлил қилинаётган суртмада структура мавжудлигини исботлайди.

Суртманинг ҳар хил ҳароратда эффектив қовушқоқлигининг тезлик градиентига боғлиқлиги, яъни "қовушқоқлик эгри чизиғи" 4-расмда, тезлик градиентини силжиш кучланишига боғлиқлиги адабиётларда "гистерезис ҳалқалари" деб номланадиган чизмалар кўриниши 5-расмда келтирилган.



4 - расм. Суртманинг эффектив қовушқоқлигининг турли ҳароратларда



5 - расм. Тезлик градиентининг силжиш кучланишига боғлиқлиги

Кўриниб турганидек, тезлик градиентининг ортиши натижасида суртманинг қовушқоқлиги бир текис камайган. Бу жараён  $\gamma \sim 80 \text{ с}^{-1}$  тенг бўлгунга қадар кузатилди, сўнг қовушқоқлик қиймати деярли ўзгармади. Демак,  $\gamma \sim 80 \text{ с}^{-1}$  гача бўлган қийматларда таҳлил қилинаётган суртманинг структураси молекулалараро боғларнинг узилиши туфайли бузилганлиги кўриниб турибди. Шу билан бирга, ҳарорат ва намунанинг эффектив қовушқоқлиги бир-бирига тескари пропорционалдир. Шунингдек, 4-расмда келтирилган эгри чизиқлар ноньютон суюқликларга хос бўлиб, намунадаги структура-механик ўзгаришлар туфайли “суртма – суюқланиш ҳолати” кузатилган.

5-расмдан кўриниб турибдики, ҳарорат ошиши ушбу халқалар майдонини камайишига олиб келган, бу ҳолат эса таркибий қисмларнинг термал ҳаракатининг ошиши, яъни суртмадаги таркибий элементларнинг бир-бирига ўзаро таъсирини камайиши билан боғлиқ. Шунингдек, ҳарорат ошиши билан намуналарнинг қовушқоқлиги камайиши натижасида гистерезис халқаларининг тезлик градиенти ва силжиш кучланишининг кичик қийматлари томон силжиши кузатилган. Гистерезис халқаларининг хосил бўлиши таҳлил қилинаётган суртма намунаси тиксотропик хусусиятига эгаллигини исботлайди, бу эса дори шаклини яхши суртилиши ҳамда тубалардан осон сиқилиб чиқишини таъминлайди.

Ҳисобланган механик барқарорлик (1,07) ҳамда динамик оқиш коэффицентларининг қийматлари ( $Kd_1=31,62\%$ ;  $Kd_2=75,14\%$ ) суртмани тери қаватларига қўллаш ёки ишлаб чиқариш жараёни вақтида тизимнинг қоникарли тақсимланишини тасдиқлади. Ҳарорат таъсирида барча реологик кўрсаткичлар камайиши эса ушбу суртманинг сақланиш ҳарорати  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  дан ошмаслигини белгилайди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Катта қончўп х/а дан асосий БФМнинг ажралиб чиқишига этил спиртининг концентрацияси, экстракция олиб бориш ҳарорати ва х/а нинг майдалик даражасини таъсири ўрганилди. Бунда танланган шароитларда курук

экстрактни 21,82% унум билан олишга эришилди.

Қончўп х/а-сининг экстракция жараёни Бокс–Уилсон усулида тажрибаларни математик режалаштириш ёрдамида оптималлаштирилди ва бунинг натижасида вақт сарфини уч мартага қисқартирилишга эришилди.

2. Қончўп экстрактининг қуритиш учун иситиш агентини мажбурий шамоллатиш усули таклиф этилди. Лотин квадратининг 3x3 туридаги режа асосида олиб борилган тадқиқотлар натижаларига асосан қуритишни қуйидаги шароитда олиб бориш лозимлиги белгиланди: экстрактнинг жойлаштириш қалинлиги – 15 мм; иситиш агентини узатиш тезлиги – 15 метр/сония; жараённинг бориш вақти – 5 соат.

3. Қончўп қуруқ экстракти «Экстрактлар» (ЎзР ДФ I), «Экстракты» (ГФ XIV, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9<sup>th</sup> edition) фармакопея мақолалари талабларига мувофиқ стандартланди. Бунда қуруқ экстракт таркибида алкалоидлар- 1,5% дан, флавоноидлар - 2,5% дан, ошловчи моддалар - 9,0% дан, органик кислоталар - 4,5% дан кам бўлмаслиги ҳамда яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

4. Катта қончўп қуруқ экстрактини сақлаган комбинирланган суртма асоси Л.Крувчинский усулида олиб борилган биофармацевтик тадқиқотлар натижаларига асосан танлаб олинди. Бунда консистент эмульсион асосда тайёрланган суртма БФМ ажралиб чиқиши бўйича энг юқори кўрсаткичларни кўрсатгани исботланди. Ушбу таркиб бўйича суртма технологияси ишлаб чиқилди.

5. Комбинирланган суртма тавсифи, чинлиги, суртмадан олинган сувли ажратмани (1:10) рН қиймати, қадокдаги суртма миқдори, бирхиллиги, коллоид ва термотурғунлиги, микробиологик тозаллиги, БФМ миқдори кўрсаткичлари бўйича меъёрий ҳужжатлар асосида стандартланди ва яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

6. Ишлаб чиқилган суртманинг реологик хоссаларини ўрганиш натижасида ушбу намуна тиксотропик хусусиятига эгаллигини ҳамда ноньютон суюкликлар гуруҳига киришини исботлади. Ҳисобланган механик барқарорлик (1,07) ҳамда динамик оқиш коэффициентларининг қийматлари ( $Kd_1=31,62\%$ ;  $Kd_2=75,14\%$ ) суртмани ишлаб чиқариш жараёни ёки қўллаш вақтида тизимнинг қониқарли тақсимланишини тасдиқлади.

7. Тавсия этилаётган комбинирланган суртмани тиббиёт амалиётида қўллаш ҳамда ишлаб чиқаришга руҳсат олиш мақсадида корхона фармакопея мақоласи лойиҳаси ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига кўриб чиқиш учун топширилди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АБДУНАЗАРОВА НОЗИМА БАХТИЁРОВНА**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЧИСТОТЕЛА  
БОЛЬШОГО (*CHELIDONIUM MAJUS* L.) И МАЗИ НА ЕГО ОСНОВЕ**

**15.00.01- технология лекарств**

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

**Ташкент -2024**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2021.3.PhD/Far82.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте. Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

Научный руководитель:

Кариева Ёкут Саидкаримовна  
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Максудова Фируза Хуршидовна  
доктор фармацевтических наук, доцент

Халилов Равшанжон Муратджанович  
доктор технических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Государственное учреждение "Центр безопасности фармацевтической продукции" при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан

Защита диссертации состоится «06» сентября 2024 года в 13<sup>00</sup> 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: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 56). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «6» сентября 2024 года.  
(Реестр протокола рассылки № 56 от «6» сентября 2024 года).



К.С. Ризаев  
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н.

Х.Р. Тухтаев  
И.о. ученого секретаря 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

*Урманова*

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Секретариата Конвенции о биологическом разнообразии, глобальная торговля лекарственными средствами растительного происхождения в 2010 году оценивалась в 90 млрд долларов США, а к 2050 году ожидается, что она достигнет 5 трлн долларов США. В связи с этим большое значение имеет комплексное изучение лекарственных растений, суммарное или индивидуальное выделение биологически активных веществ, содержащихся в них, определение их физико-химических и фармакотоксикологических свойств.

В мировом масштабе проводятся научные исследования по разработке активных субстанций, лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе лекарственных растений, их стандартизации, изучению их фармакологической активности и безопасности. В связи с этим особое внимание уделяется разработке технологий, обеспечивающих полное выделение биологически активных веществ из местных лекарственных растений с использованием методов математического моделирования, проверке соответствия качественных и количественных показателей полученной продукции требованиям нормативных документов и созданию на их основе высокоэффективных, стабильных и безопасных лекарственных средств.

В нашей республике реализуются масштабные мероприятия по обеспечению населения необходимыми лекарственными средствами, достигаются определенные результаты в изучении химического состава лекарственных растений, выделении основных биологически активных веществ, разработке экономически эффективных и безопасных технологий производства лекарственных средств. В 22-й цели стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие неотложные задачи, как «увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в три раза и доведение уровня обеспечения внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами до 80 процентов»<sup>1</sup>. В связи с этим важно удовлетворить потребность населения в доступной фармацевтической продукции за счет создания новых лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья, отвечающих требованиям современных стандартов качества и по терапевтической активности не уступающих зарубежным аналогам.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-4670 от 10 апреля 2020 г. «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», № ПП-4901 от 26 ноября 2020 г. «О мерах по расширению масштаба научных исследований

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы»

о выращивании и переработке лекарственных растений, развитии налаживания их семеноводства», № ПП-251 от 20 мая 2022 г. «О мерах по организации культурного выращивания, переработки и широкого использования лекарственных растений в лечении», Указах Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», № УП-139 от 20 мая 2022 г. «О мерах по созданию цепочки добавленной стоимости посредством эффективного использования сырьевой базы и поддержки переработки лекарственных растений», 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.** Большое значение имеют научные исследования ведущих ученых нашей республики У.М. Азизова, М.У.Усуббаева, Х.М. Комилова, Р.М. Халилова по разработке технологий получения различных экстрактов из растительного сырья, оптимизации, процессов выпаривания и высушивания, их стандартизации, определению факторов, влияющих на стабильность. З.А. Назаровой, С.Н. Аминовым, Ё.С.Кариевой, Н.С. Файзуллаевой проведены исследования по подбору состава трансдермальных лекарственных средств, изучению факторов, влияющих на высвобождение действующего вещества, определению структурно-механических свойств лекарственной формы, проведению биофармацевтических исследований.

В мировом масштабе следует отметить научные исследования F. Meng, G.Mazzanti, Y.C. Lee, V.O. Kaminskyu, M. Gilca, M. Gerencer, E. Fik, A.P. Crijns, M.L. Colombo, H.S. Chung, K.M. Cho, R.B. Cheng, L. Cahlíková, S.J. Biswas, J. Benninger, С.В. Первушкина, В.А. Куркина, Э.Р. Хабибуллиной, Т.С. Полухиной, А.А. Погоцкой, Т.В. Миллера, А.П. Кудряшова, Я.Ф. Копытько по изучению распространения и химического состава, фармакологической активности, экстракции алкалоидов и флавоноидов из чистотела большого (*Chelidonium majus* L.), разработке на его основе аллопатических и гомеопатических лекарственных средств, а также по установлению стандартов качества. Н.В. Дубашинской, Л.С. Дышлюк, Г.И. Сержантовым, М.В. Леоновой, А.В. Локаревым, М.А. Огай, Ю.А. Морозовым, В.П. Голицыным, В.Л. Ермаковой, С.А. Чукаевой, F. Chemat, H.S. Chung, M. Gerencer, W. Huang, M.T. Khayyal, M.H. Lee, H.A. Mouse, S. Nadova, H. Ozbilge, K. Pontin, A.R. Ribeiro, B. Rózalska, S. Saggi проведены комплексные исследования по выявлению факторов, влияющих на выход биологически активных веществ в растительные экстракты, разработке рациональной технологии, установлению стандартов качества и определению их фармакологических свойств.

Данная диссертационная работа считается первым научным исследованием по подбору оптимальных условий получения сухого

экстракта из сырья чистотела большого, его стандартизации и определению срока годности, разработке состава и технологии лекарственного средства в виде мази комбинированного состава, обладающей бактерицидными, ранозаживляющими и противовоспалительными свойствами, определению качественных, количественных, реологических показателей и стабильности.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе отечественных лекарственных растений и координационных соединений», прикладного проекта КА-11-002+КА-11-003 «Создание и разработка лекарственного средства в виде мази с высокими показателями безопасности и с низкой производственной себестоимостью».

**Целью исследования** является получение сухого экстракта из чистотела большого, а также разработка научно обоснованного состава и технологии противовоспалительной, бактерицидной и ранозаживляющей мази нового комбинированного состава на основе полученного экстракта, прополиса и облепихового масла.

**Задачи исследования:**

изучение факторов, влияющих на высвобождение биологически активных веществ, содержащихся в сырье чистотела большого, и оптимизация процесса экстракции с использованием математического планирования экспериментов по методу Бокса-Уилсона;

определение оптимальных условий процесса высушивания экстракта, полученного из чистотела большого;

стандартизация полученного сухого экстракта с учетом требований действующей нормативной документации, определение срока годности и условий хранения;

подбор и разработка технологии состава комбинированной мази, содержащей сухой экстракт чистотела большого, прополис и масла плодов облепихи;

проведение исследования по установлению стандартов качества рекомендуемой мази и изучению её стабильности;

определение реологических свойств комбинированной мази;

подготовка нормативно-технической документации на противовоспалительную, бактерицидную и ранозаживляющую мазь с рекомендуемым комбинированным составом и предоставить в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» МЗ РУз с целью получения разрешения на производство и применение в медицинской практике;

**Объектом исследования** выбран сухой экстракт чистотела большого - *Chelidonium majus* L. и комбинированная мазь на его основе.

**Предметом исследования** является изучение и оптимизация процесса

извлечения биологически активных веществ из сырья чистотела большого, сушка и стандартизация полученного экстракта, подбор состава и разработка технологии комбинированной мази, установление стандартов качества, определение реологических свойств, а также подготовка соответствующих нормативных документов.

**Методы исследования.** При проведении исследований использовались технологические (экстракция, сушка в системе «твердое тело-жидкость»), физические, физико-химические (спектрофотометрия, титриметрия), биофармацевтические, фармакологические методы, а статистический анализ полученных результатов исследования проводили с применением t-критерия Стьюдента. Для оптимизации технологических процессов при получении сухого экстракта использовали метод математического моделирования по Боксу-Уилсону, а для определения параметров сушки - план типа латинского квадрата 3х3.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

определены оптимальные условия извлечения биологически активных веществ из сырья чистотела большого, оптимизированы процессы с использованием метода математического моделирования и разработана технология получения сухого экстракта;

среди четырех использованных в опытах способов сушки сухого экстракта чистотела большого доказана целесообразность применения метода принудительной вентиляции нагревающего агента, а также на основе плана латинского квадрата 3х3 определены такие параметры, как толщина размещения экстракта, скорость переноса нагревающего агента и время процесса сушки;

на основе результатов исследований, проведенных в экспериментах *in vitro*, предложен комбинированный состав и разработана технология мази, содержащей сухой экстракт чистотела большого (*Chelidonium majus L.*), прополис (*Propolis*) и масло плодов облепихи (*Hippophae rhamnoides L.*);

при исследовании реологических свойств комбинированной мази установлено, что она обладает свойством тиксотропии, обеспечивающей способность восстановления после приложенных сил, вызывающих деформацию, относится к группе неньютоновских жидкостей, а также на основе рассчитанной механической стабильности и коэффициентов динамического течения доказано удовлетворительное распределение системы.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

сухой экстракт чистотела большого стандартизирован по качественным и количественным показателям, установлены нормы содержания алкалоидов, флавоноидов, дубильных веществ и органических кислот;

определены стандарты качества комбинированной мази, обладающей бактерицидной, ранозаживляющей и противовоспалительной активностью;

обоснованы условия хранения и сроки годности сухого экстракта чистотела большого и мази комбинированного состава;

в результате научных исследований разработаны нормативные документы с целью получения разрешения на применение в медицине и производство бактерицидного, ранозаживляющего и противовоспалительного лекарственного средства в виде мази.

**Достоверность результатов исследования.** Результаты, полученные в процессе исследования, подтверждены на основе современных физико-химических, технологических, биофармацевтических, фармакологических, реологических испытаний. Проведенные исследования апробированы в условиях опытно-промышленного производства.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследований заключается в том, что разработан оптимальный способ получения сухого экстракта из наземной части чистотела большого (*Chelidonium majus* L.), предложен рациональный способ сушки и его параметры, на основе полученного экстракта подобран состав, разработана технология и определены стандарты качества комбинированной мази, обладающей бактерицидной, ранозаживляющей и противовоспалительной активностью.

Практическая значимость результатов исследования объясняется утверждением опытно-промышленного регламента на комбинированную мазь, а также разработкой нормативных документов совместно с ООО «Radiks» и представлением их в ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» с целью внедрения в медицинскую практику, что послужит расширению ассортимента импортозамещающих лекарственных средств на основе лекарственных растений, обладающих бактерицидным, ранозаживляющим и противовоспалительным действием.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по разработке технологии сухого экстракта чистотела большого (*Chelidonium majus* L.) и мази на его основе:

получен патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение «Мазь бактерицидная ранозаживляющая» (№IAP 06250, 30.06.2020 г.). В результате появилась возможность производства многокомпонентной мази, содержащей сухой экстракт чистотела большого, масло облепихи и прополис;

представлен на регистрацию в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз проект фармакопейной статьи предприятия на мазь «Хелопонтен» (письмо Государственного учреждения «Центр безопасности фармацевтической продукции» № 29/11-04824 от 3 июля 2023 года, письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). Утверждение данного нормативного документа позволит производить эффективное бактерицидное, ранозаживляющее и противовоспалительное лекарственное средство;

в результате проведенных доклинических испытаний доказана специфическая фармакологическая активность и отсутствие острой токсичности сухого экстракта чистотела большого (письмо Министерства

здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 г.). В результате появилась возможность производить безопасные лекарственные средства с надежной антибактериальной активностью.

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

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 научных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 5 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 119 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.

В первой главе диссертации, названной **«Описание объектов исследования, получение субстанций из растительного сырья, а также мягкие лекарственные формы, применяемых при лечении ран»** приведены сведения о химическом составе, фармакологическом действии растения *Chelidonium majus* L., прополиса и масла облепихи, препаратах, полученных на их основе, их применении в народной и современной медицине. Также в данной главе рассмотрены факторы, влияющие на получение из растительного сырья экстрактов в различных агрегатных состояниях, оптимизация процессов, использование современных методов при их стандартизации, раневой процесс, его стадии и лекарственные средства в форме мази, применяемые при его лечении.

Во второй главе диссертации, названной **«Методы, применяемые в исследовании, описание вспомогательных веществ»** представлены технологические методы исследования, использованные при разработке технологии получения сухого экстракта из надземной части чистотела большого, а также химико-аналитические методы исследования, использованные при оценке качества данного экстракта и разработанной на его основе мази.

Третья глава диссертации, названная **«Разработка технологии получения и стандартизация сухого экстракта из сырья чистотела»** посвящена выбору оптимальных условий экстракции биологически активных веществ (БАВ) из сырья *Chelidonium majus* L., научному обоснованию способа сушки полученного экстракта, разработке технологии его получения и стандартизации.

Изучено влияние таких факторов, как растворитель, температура процесса, степень измельченности сырья, на выделение БАВ (алкалоидов, флавоноидов, дубильных веществ и органических кислот) из сырья чистотела.

*Выбор эффективного растворителя и температуры процесса.* В исследованиях изучено выделение целевых БАВ под воздействием этилового спирта в концентрации от 20 до 90 % и температуры  $20\pm 5^\circ\text{C}$ ,  $45\pm 5^\circ\text{C}$ ,  $65\pm 5^\circ\text{C}$  и  $85\pm 5^\circ\text{C}$ .

В экспериментах, проведенных при повышенной температуре, наблюдался высокий процент выделения БАВ при применении 70 %-ного этилового спирта. В процессе экстракции 70 %-ным этиловым спиртом при температуре  $65\pm 5^\circ\text{C}$  выход сухого экстракта составил на 10 % больше, чем при температуре  $45\pm 5^\circ\text{C}$ , и на 2 % меньше, чем при температуре  $85\pm 5^\circ\text{C}$ . При повышении температуры с  $65\pm 5^\circ\text{C}$  до  $85\pm 5^\circ\text{C}$  выход БАВ существенно увеличивался (на 2-3 %). Учитывая повышение летучести этилового спирта при возрастании температуры до  $85\pm 5^\circ\text{C}$ , а также принимая во внимание, что противовоспалительные свойства экстракта, полученного из чистотела, определяются преимущественно алкалоидами и флавоноидами, сделан вывод, что процесс экстракции сырья чистотела следует проводить 70% этиловым спиртом при температуре  $65\pm 5^\circ\text{C}$ . В процессе экстракции, проводимой в этих условиях, можно достичь выхода алкалоидов и флавоноидов более 95%, а дубильных веществ и органических кислот более 70% по сравнению с их содержанием в сырье.

*Выбор степени измельченности сырья.* Далее были проведены исследования по выбору степени измельченности сырья для экстракции БАВ из сырья чистотела. Установлено, что максимальный выход сухого экстракта и БАВ достигался при измельченности сырья, равной 2-6 мм.

В указанных выше условиях при пятикратной (по 8 часов каждая) экстракции измельченного сырья чистотела в 70%-ном этиловом спирте при температуре  $65\pm 5^\circ\text{C}$ , выход сухого экстракта составил 21,82%. При этом успешно было извлечено алкалоидов - 95,61%, флавоноидов - 95,72%, дубильных веществ - 74,28%, органических кислот - 73,86% по отношению к их содержанию в сырье.

*Оптимизация процесса извлечения сырья чистотела путем математического планирования экспериментов по методу Бокса-Уилсона.* Поскольку при однофакторных экспериментах для равномерного распространения тепла между твердой и жидкой фазами требуется много времени, было решено провести процесс экстракции путем перемешивания.

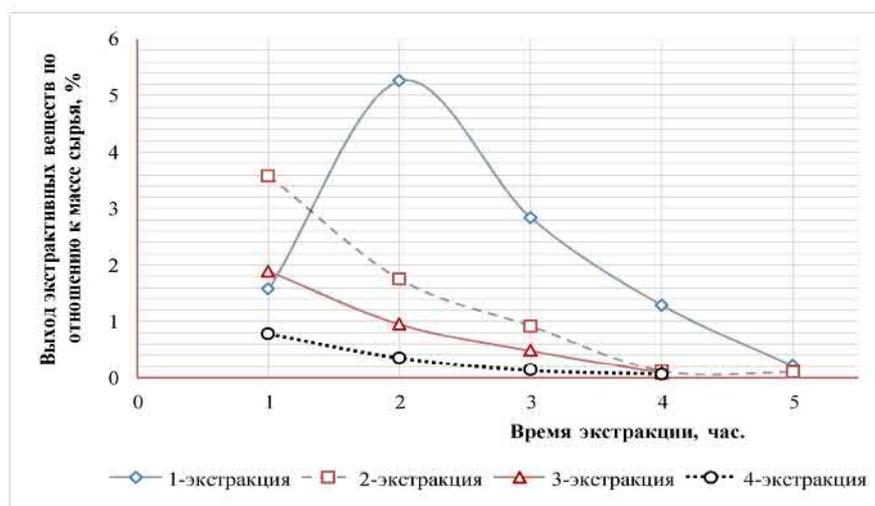
В качестве индикатора планирования выбран выход сухого экстракта по отношению к массе сырья на момент первого воздействия фаз. Изучены следующие факторы, влияющие на процесс экстракции: скорость мешалки ( $X_1 = 20, 30, 40$  об/мин), время экстракции ( $X_2 = 4, 6, 8$  часов), соотношение сырья и экстрагента ( $X_3 = 1:3, 1:4, 1:5$ ) степень измельченности сырья ( $X_4 = 2, 4, 6$  мм).

В результате получены следующие уравнения регрессии:

$$Y = 36,3875 + 4,0625 X_1 + 4,4875 X_2 + 2,4 X_3 + 2,1875 X_4$$

Установлено, что все коэффициенты являются значимыми, и для экстракции сырья чистотела с использованием 70%-ного этилового спирта путем перемешивания при температуре  $65 \pm 5$  °С выбраны следующие условия: частота вращения мешалки - 40 л. об/мин, время экстракции - 8 часов, соотношение сырья и экстрагента - 1:5, степень измельченности сырья - 6 мм.

Для изучения *динамики процесса экстракции* был определен выход экстрактивных веществ с течением времени при экстракции сырья чистотела 70%-ным этиловым спиртом при температуре  $65 \pm 5$ °С. Выход экстрактивных веществ с течением времени графически представлен на рисунке 1.



**Рис. 1. Динамика экстракции сырья чистотела 70%-ным этиловым спиртом при температуре  $65 \pm 5$  °С методом перемешивания**

Как видно из рис. 1, выход экстрактивных веществ в 1-й час 1-й экстракции в три раза меньше, чем во 2-й час. Такая ситуация объясняется тем, что большая часть времени первого часа ушла на набухание сырья. Как видно из диаграммы, всего при 4-й экстракции выделяется 1,2% экстрактивных веществ. Учитывая, что при 5-й экстракции выход падает ниже 1,0 %, сделан вывод, что экстракцию сырья чистотела 70 %-ным этиловым спиртом при температуре  $65 \pm 5$ °С достаточно провести четыре раза. В этом случае после добавления растворителя, сырье оставляют для набухания в течение 1 часа, затем каждую экстракцию проводят не менее трех часов.

При сравнении динамического и статистического методов установлено, что если при статистическом методе экстракцию нужно проводить пятикратно по 8 часов, то при динамическом методе количество экстракций

удалось сократить до четырех раз, а временные затраты - в 3 раза.

*Определение оптимальных условий процесса сушки экстракта, полученного из сырья чистотела.* Для выбора способа сушки были апробированы следующие методы: метод высушивания в сушильном шкафу с вакуумом (метод 1) и без вакуума (метод 2), под воздействием инфракрасного излучения (метод 3) и принудительная вентиляция нагревательного агента (метод 4) (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние метода сушки на процесс высушивания экстракта, полученного из сырья чистотела**

Анализируемые показатели	Методы сушки				
	1	2	3	4	
Выход сухого экстракта (неизмельченного) по отношению к массе сырья, %	22,13	19,05	20,65	21,87	
Время, затраченное на процесс сушки, час	16	32	12	6	
Количество сухого экстракта, не прошедшего через сито, %	5,94	20,17	16,75	6,36	
Содержание влаги в сухом экстракте, %	3,18	9,25	4,27	3,46	
Количественное содержание БАВ в сухом экстракте, %	алкалоиды	1,47	1,51	1,44	1,54
	флавоноиды	2,43	2,53	2,38	2,56
	дубильные вещества	9,18	8,93	8,86	9,20
	органические кислоты	4,52	4,48	4,51	4,53

Как видно из результатов, наименьшие временные затраты наблюдались при применении метод 4. А наибольшее содержание влаги определено в образце сухого экстракта высушенного 2-м методом (без вакуумная сушка). Кроме того, у образца, высушенного 2-м методом, за счет высокого содержания влаги, потери при его измельчении и просеивании также были выше по сравнению с другими образцами. По количественному содержанию БАВ в сухом экстракте практически одинаковые результаты получены в образцах, высушенных методами 1 и 2, а незначительная разница между данными обусловлена также разным содержанием влаги. Из результатов таблицы 1 видно, что длительное воздействие температуры и инфракрасного излучения вследствие частичного распада приводит к потере алкалоидов, флавоноидов, дубильных веществ. Исходя из вышеизложенного, для сушки экстракта, полученного из сырья чистотела с помощью 70%-ного этилового спирта, выбран метод принудительной вентиляции нагревательного агента.

Дальнейшие исследования были направлены на выбор оптимальных условий сушки экстракта данным методом. В экспериментах были выбраны следующие показатели факторов:

А – толщина экстракта на противне, мм ( $A_1=15$ ;  $A_2=20$ ;  $A_3=25$ );

В – скорость переноса нагревательного агента, м/с ( $B_1=12$ ;  $B_2=15$ ;  $B_3=17$ );

С – длительность процесса, часы ( $C_1=3$ ;  $C_2=4$ ;  $C_3=5$ ).

Эксперименты проводили согласно плана типа латинского квадрата  $3 \times 3$ , результаты подвергали статистической обработке. За показатель результатов

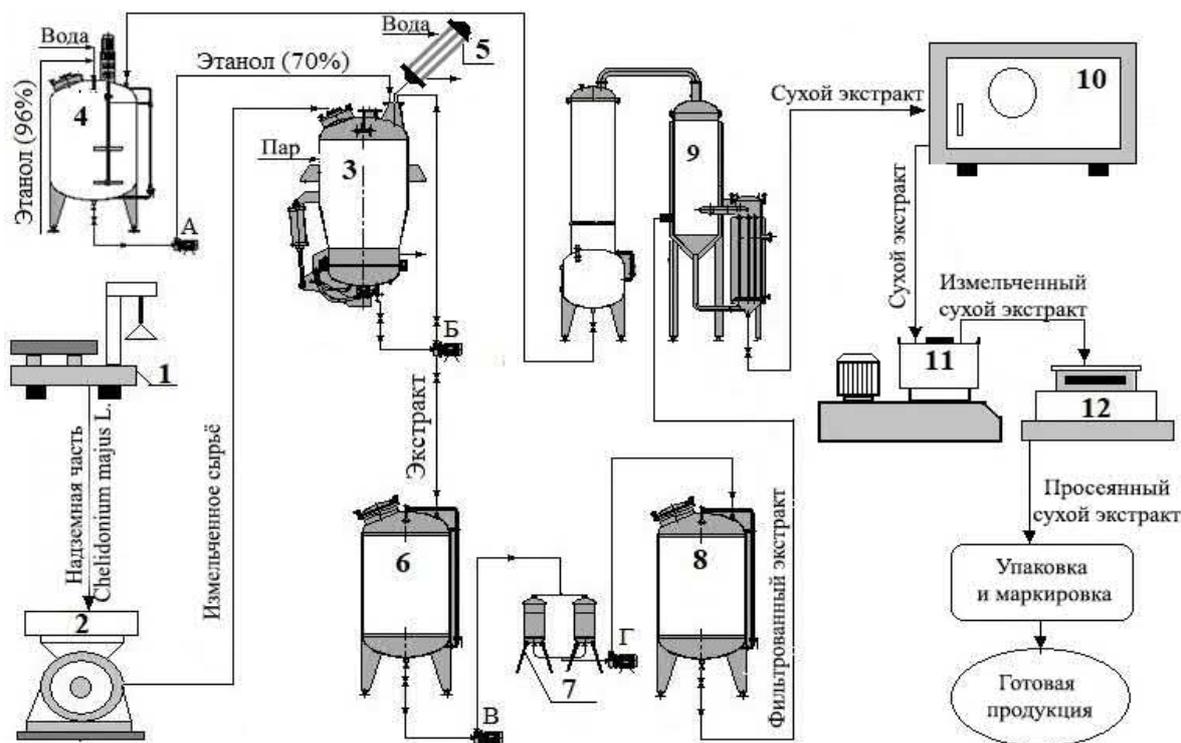
экспериментов принимали процентное содержание влаги в сухом экстракте. На основании полученных результатов установлено, что сушку экстракта, полученного с помощью 70%-ного этилового спирта, необходимо осуществлять при следующих условиях методом принудительной вентиляции:

- толщина экстракта на противне – 15 мм;
- скорость переноса нагревательного агента – 15 метров/секунду;
- длительность процесса – 5 часов.

*Описание технологии получения сухого экстракта из надземной части чистотела.* На основании полученных результатов разработана технология получения субстанции «Сухой экстракт чистотела большого» из сырья чистотела (рис. 2). Высушенное на воздухе сырьё чистотела измельчают в молотковой мельнице (1), снабженной ситом с диаметром отверстий 6 мм. На весах (2) отвешивают 50,0 кг измельченного сырья и помещается в экстрактор (3). В экстрактор (3) через мотор (А) подают 250,0 л 70%-ного этилового спирта, приготовленного в мернике (4). После замачивания сырья в течение 1 часа в специальную секцию экстрактора подают пары воды, затем запуская мотор (Б), создают динамические условия путем пропускания растворителя из нижней части экстрактора в верхнюю часть экстрактора со скоростью 40 л/мин, и экстракцию проводят в течение 3 часов при температуре  $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ . Для предотвращения потерь этилового спирта в теплообменник (5) подается холодная вода, а испаряющийся этиловый спирт возвращается в экстрактор. По истечении заданного времени паропередачу прекращают, экстракт охлаждают, и через мотор (Б) сливают первые 100 л экстракта в сборник (6). В экстрактор (3) заливают 100,0 л новой порции 70%-ного этилового спирта и проводят процесс экстракции в тех же условиях, что и первую экстракцию. В результате получают 100,0 л второго экстракта. Таким образом, процесс экстракции проводят еще два раза и экстракты объединяют в сборник (6).

400,0 л экстракта, собранного в сборнике (6), пропускают через фильтр (7) при помощи мотора (В), далее отфильтрованный экстракт перекачивают в сборник (8) мотором (Г). Профильтрованный экстракт подают в выпарной аппарат (9) порциями по 40-50 л. Экстракт сгущают до образования густой массы и укладывают толщиной 15 мм на подносе сушильного устройства. Подносы устанавливают в сушильную установку (10), обдувают горячим воздухом (температурой  $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ ) со скоростью 15 м/с, и сушат в течении 5 часов. Соскребая сухой экстракт с подноса, его измельчают в ножевой мельнице (11) и пропускают через сито с диаметром отверстий 0,5 мм. Часть, не прошедшую через сито, повторно отправляют на стадии измельчения и просеивания. Готовый сухой экстракт упаковывают и маркируют.

Выход сухого экстракта должен составлять не менее 20% от массы сырья.



**Рис. 2. Аппаратурная технологическая схема производства сухого экстракта из надземной части чистотела большого**

Стандартизация сухого экстракта чистотела проведена на основании требований фармакопейных статей «Экстракты» (ГФ РУз I), «Экстракты» (ГФ XIV, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9<sup>th</sup> edition) и других фармакопей. Определены и установлены нормы по таким показателям, как внешний вид, растворимость, подлинность (алкалоиды, флавоноиды, дубильные вещества и органические кислоты), потеря в массе при высушивании, содержание тяжелых металлов, микробиологическая чистота, количество остаточных органических растворителей, количественное содержание основных БАВ.

Результаты, полученные при определении количественного содержания БАВ в экстракте, и их метрологическая характеристика представлены в табл. 2.

На основании полученных результатов сухой экстракт чистотела, полученный по впервые разработанной технологии, стандартизован по 4 группам БАВ; и установлены нормы по содержанию суммы алкалоидов в экстракте не менее 1,5 %, суммы флавоноидов – не менее 2,5 %, дубильных веществ – не менее 9,0 %, сумма органических кислот - не менее 4,5 %.

Для определения срока годности сухого экстракта чистотела были получены образцы в 5 сериях. Поскольку сухой экстракт имеет растительную природу, в исследовании был использован долгосрочный метод. Качественные и количественные показатели проверяли в 1-й год исследования - каждые 3 месяца, в последующие годы - каждые 6 месяцев.

В исследовании использовали следующие упаковочные материалы: двухслойные пакеты ГОСТ 10354-82 из пленки полиэтиленовой по ОСТ 64-065-88 (упаковка тип 1) и флаконы полиэтиленовые по ТУ 64-15390981-02:2018 (упаковка тип 2).

Таблица 2

**Количественное содержание БАВ в образцах сухого экстракта чистотела и метрологическая характеристика полученных результатов**

$\mu$	F	$X_{cp}$	$S^2$	S	P, %	t (P,f)	$\Delta X$	$\Delta X_{cp}$	$\epsilon_{cp}$ , %
Содержание суммы алкалоидов в пересчете на хелидонин									
1,58 1,62 1,53 1,56 1,60	4	1,57	0,0012	0,0349	95	2,78	0,09	0,0434	2,75
Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин									
2,53 2,56 2,55 2,58 2,60	4	2,56	0,0007	0,027	95	2,78	0,075	0,0336	2,92
Содержание дубильных веществ в пересчете на танин									
9,05 9,23 9,15 9,18 9,16	4	9,15	0,0043	0,0658	95	2,78	0,18	0,08	1,99
Содержание органических кислот в пересчете на яблочную кислоту									
4,54 4,60 4,56 4,58 4,65	4	4,58	0,018	0,0422	95	2,78	0,1173	0,0525	2,55

Исходя из полученных результатов, такие показатели проанализированных образцов, как внешний вид, подлинность, потеря массы при высушивании, содержание тяжелых металлов, количество остаточного этилового спирта, соответствовали требованиям, установленным в нормативных документах и спецификации, в течение 3 лет, однако через 30 месяцев (2,5 года) наблюдалось снижение количественного содержания БАВ в сухом экстракте по сравнению с установленной нормой. Учитывая вышеизложенное, срок годности сухого экстракта чистотела в этих видах упаковки установлен равным 2 годам.

Острую токсичность и антибактериальную активность полученного сухого экстракта определяли при помощи специальных тестов в ООО «Научный центр стандартизации лекарственных средств». Согласно полученным результатам, сухой экстракт чистотела большого относится к группе практически нетоксичных веществ. 10, 20, 30 %-ые водные растворы анализируемого сухого экстракта показали высокий антимикробный эффект в отношении таких бактерий, как *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus cereus*. Также 30 %-ый водный раствор сухого экстракта оказывал более выраженное антимикробное действие в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* по сравнению с 10% и 20% - ми растворами.

В четвертой главе диссертации, названной «Разработка технологии бактерицидной, ранозаживляющей и противовоспалительной мази на

основе сухого экстракта чистотела, прополиса и масла облепихи», приведены исследования по подбору состава, разработке технологии, стандартизации, изучению реологических и биофармацевтических свойств многокомпонентной мази.

В предварительных исследованиях были приготовлены 7 образцов мазей с использованием эмульсионных основ, приведенных в литературе. Для определения совместимости ингредиентов образцы были оставлены на 48 часов. При этом у мази по составу №5 наблюдалось отделение водной части, мазь, приготовленная по составу №4, не отвечала требованиям, установленным нормативным документом по коллоидной стабильности, а образцы по составам №7 и №3 - по термостабильности, в связи, с чем данные составы были исключены из дальнейших исследований.

Последующие исследования были направлены на определение высвобождения основного БАВ из образцов мазей остальных трех составов. Для проведения биофармацевтических исследований *in vitro* использовали метод равновесного диализа по Л.Кручинскому. Количество БАВ, перешедшего из мази в диализат с течением времени, представлено на рис. 3.

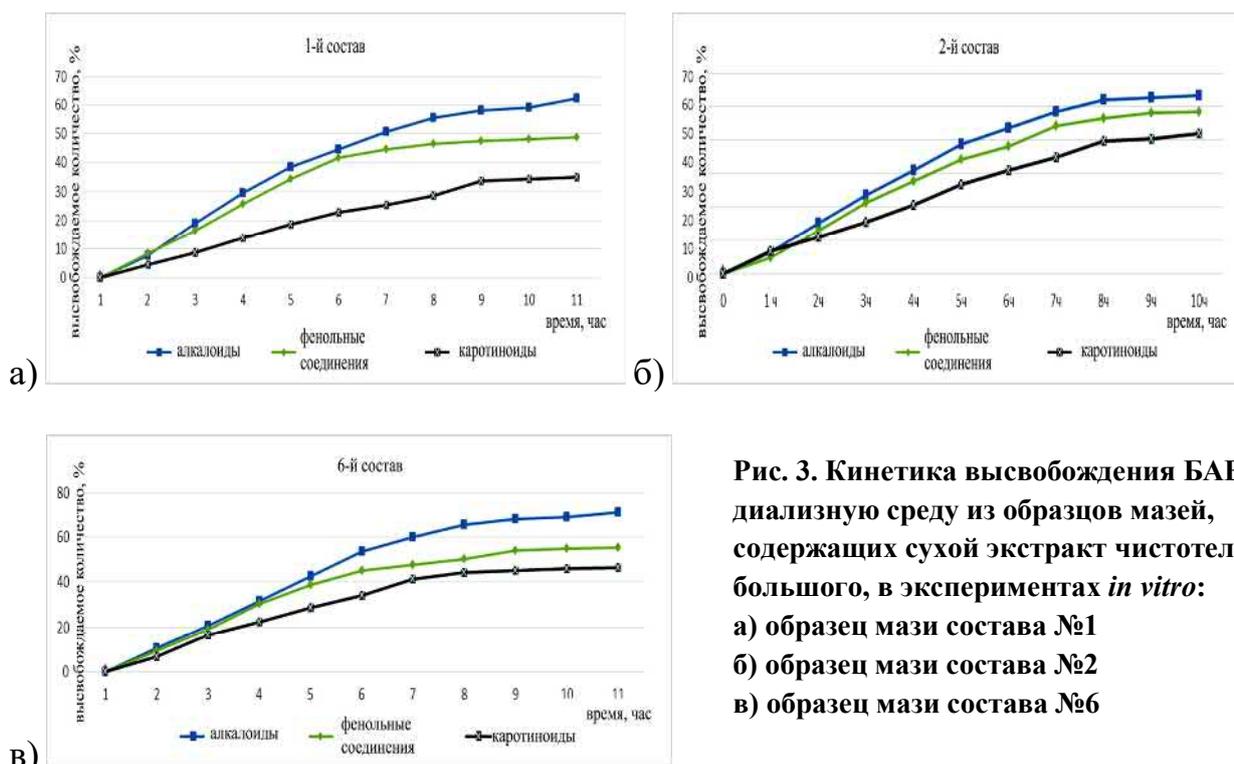


Рис. 3. Кинетика высвобождения БАВ в диализную среду из образцов мазей, содержащих сухой экстракт чистотела большого, в экспериментах *in vitro*:  
 а) образец мази состава №1  
 б) образец мази состава №2  
 в) образец мази состава №6

На основании полученных результатов по кинетике высвобождения БАВ образцы мази можно расположить в следующем порядке предпочтительности: для алкалоидов - состав №6 > состав №1 > состав №2, для полифенолов - состав №6 > состав №1 = состав №2, и для каротиноидов - состав №6 > состав №2 > состав №1.

По результатам исследования из 3 проанализированных составов мази образец с составом №6 показал самые высокие результаты с точки зрения кинетики высвобождения трех различных БАВ, и именно этот состав был выбран для дальнейших исследований.

Очередные исследования были направлены на определение процентного

содержания сухого экстракта чистотела большого, прополиса и масла облепихи в составе мази. Для этого были приготовлены мази различных концентраций и ученые НИИ «Шарк табобати», изучив их эффективность на модели термического ожога IIIА степени, определили целесообразность проведения дальнейших исследований с 2 % мазью.

Ранозаживляющая и противовоспалительная мазь была предложена в следующем составе:

Сухой экстракт чистотела	2,0 г
Прополис (ФСП 42Уз-18243068-3590-2019)	2,0 г
Масло облепихи (ФСП 42Уз-18243068-1721-2020)	2,0 г
Вазелин (ГФ РФ IV (ОФС.1.3.0001.15)	53,0 г
Эмульгатор Т-2 (ТУ У 22942814.001.-2001)	2,0 г
Вода очищенная (ГФ РФ IV ФМ.2.2.0020.18)	до 100 г

0,2 кг сухого экстракта чистотела большого растворяют в водно-спиртово-глицериновой смеси (1:1) (смесь № 1).

5,64 кг вазелина и 0,94 кг эмульгатора Т-2 помещают в фарфоровую ступку и перемешивают на водяной бане при температуре 55-60°C до их полного растворения. Затем отвешивают 0,2 кг масла облепихи, добавляют к полученной смеси и перемешивают до образования однородной массы. В эту массу добавляется смесь №1. К суммарной смеси приливают 2,82 кг воды очищенной, нагретой до температуры 90-95°C, затем добавляют 0,2 г прополиса и гомогенизируют до снижения температуры смеси примерно до 30°C. Готовую мазь оставляют в прохладном месте на 1 сутки для восстановления внутренней структуры. В результате получается 10,0 кг мази.

После полного остывания мази её проверяют на соответствие требованиям нормативной документации. При необходимости мазь помещают в тубы по 20 г ± 4%. Тюбики с мазью запечатывают, маркируют и упаковывают в соответствии с требованиями.

Мазь, приготовленная по предложенной технологии, стандартизована в соответствии с требованиями ГФ РУз I изд. («Мягкие лекарственные препараты для наружного применения»), ГФ РФ XIV изд. (ОФС.1.4.1.0008.18) и ОСТ 64-492-85. При этом установлено, что процентное содержание суммы алкалоидов в пересчете на хелидонин в составе мази должно быть не менее 0,03%, суммы фенольных соединений - не менее 0,9%, суммы каротиноидов в пересчете на β-каротином - не менее 3,0 мг%.

В результате проведенных исследований совместно с ООО «Radiks» разработан проект фармакопейной статьи предприятия на мазь, содержащую сухой экстракт чистотела большого, прополиса и масла облепихи, и передан в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз, где в настоящее время находится на рассмотрении.

В дальнейших исследованиях были определены реологические свойства мази комбинированного состава с использованием ротационного вискозиметра «Реотест-2» (Германия). Поскольку территория Республики Узбекистан расположена в умеренно-континентальном и субтропическом континентальном климатических поясах, исследования проводились при трех температурных режимах: 25°C, 40°C, 55°C.

Согласно полученным данным, в результате возрастания сил деформации увеличиваются показатели напряжения сдвига и снижается эффективная вязкость, что доказывает наличие структуры в анализируемой

мази.

Зависимость эффективной вязкости мази при различных температурах от градиента скорости, то есть «кривая вязкости», представлена на рис. 4, а зависимость градиента скорости от напряжения сдвига, называемая в литературе «петлями гистерезиса» - на рис. 5.

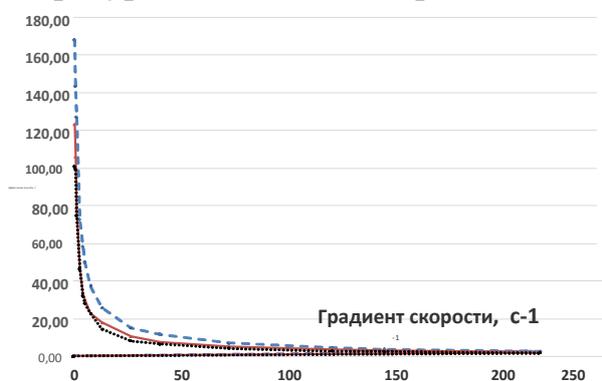


Рис. 4. Зависимость эффективной вязкости мази от градиента скорости при различных температурах

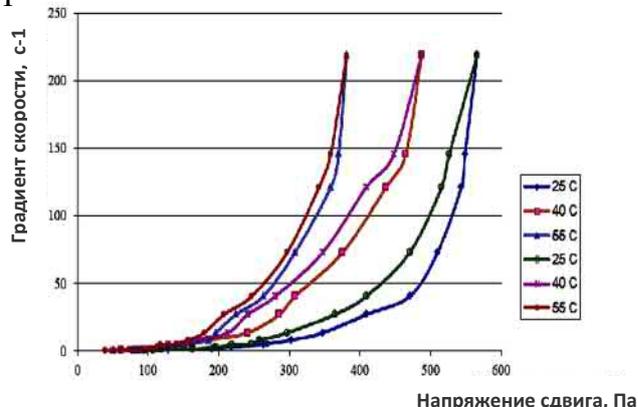


Рис. 5. Зависимость градиента скорости от напряжения сдвига

В результате увеличения градиента скорости вязкость мази равномерно снизилась. Этот процесс наблюдался до  $\gamma \sim 80 \text{ с}^{-1}$ , затем значение вязкости практически не менялось. Так, при значениях до  $\gamma \sim 80 \text{ с}^{-1}$  видно, что структура анализируемой мази нарушается за счет разрыва межмолекулярных связей. При этом температура и эффективная вязкость образца обратно пропорциональны друг другу. Также кривые, представленные на рис.4, характерны для неньютоновских жидкостей, и в результате структурно-механических изменений в образце наблюдалось изменение состояния от «мази» до «состояния текучести».

Как видно из рис. 5, повышение температуры привело к уменьшению площади гистерезисных петель, что связано с увеличением теплового движения составных компонентов, то есть уменьшением взаимодействия составляющих элементов в мази. Также в результате повышения температуры, повлекшее за собой снижения вязкости образцов наблюдалось смещение петель гистерезиса в сторону малых значений градиента скорости и напряжения сдвига. Образование петель гистерезиса свидетельствует о том, что анализируемая мазь обладает тиксотропными свойствами, что обеспечивает хорошую намазываемость и способность к экструзии из туб.

Рассчитанные значения механической стабильности (1,07) и коэффициента динамического течения ( $Kd_1=31,62\%$ ;  $Kd_2=75,14\%$ ) подтвердили удовлетворительное распределение системы при нанесении мази на кожу или в процессе производства. Снижение всех реологических показателей под воздействием температуры определяет температуру хранения данной мази не более 25 °С.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучено влияние концентрации этилового спирта, температуры экстракции и степени измельченности сырья на высвобождение основных БАВ из чистотела большого. Выход сухого экстракта полученного путем экстракции сырья в подобранных условиях составил 21,82%.

Проведена оптимизация процесса экстракции сырья чистотела с помощью математического планирования экспериментов методом Бокса-Уилсона, что позволило сократить время экстракции в три раза.

2. Для сушки экстракта чистотела предложен метод принудительной вентиляции нагревающего агента. По результатам исследований, проведенных на основе плана типа латинского квадрата  $3 \times 3$ , определено, что сушку следует проводить при следующих условиях: толщина экстракта на противне – 15 мм; скорость переноса нагревательного агента – 15 м/с; длительность процесса – 5 часов.

3. Сухой экстракт чистотела стандартизировали в соответствии с требованиями фармакопейных статей «Экстракты» (ГФ РУз I), «Экстракты» (ГФ XIV, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9<sup>th</sup> edition). При этом установлено, что в сухом экстракте содержание алкалоидов должно быть не менее 1,5 %, флавоноидов - не менее 2,5 %, дубильных веществ - не менее 9,0%, органических кислот - не менее 4,5 %, а срок годности определен, равный 2 годам.

4. Основа комбинированной мази, содержащей сухой экстракт чистотела, выбрана по результатам биофармацевтических исследований, проведенных по методу Л. Кручинского. При этом доказано, что мазь, приготовленная на консистентной эмульсионной основе, показала наиболее высокие показатели высвобождения БАВ. Разработана технология мази по данному составу.

5. Комбинированная мазь была стандартизована согласно требованиям нормативной документации по таким показателям как внешний вид, подлинность, значение рН водного извлечения (1:10), масса мази в упаковке, однородность, коллоидная и термостабильность, микробиологическая чистота, количественное содержание БАВ, а также установлен срок годности, равный 2 годам.

6. В результате изучения реологических свойств разработанной мази доказано, что данный образец обладает тиксотропными свойствами и относится к группе неньютоновских жидкостей. Рассчитанная механическая стабильность (1,07) и коэффициенты динамического течения ( $Kd_1=31,62\%$ ;  $Kd_2=75,14\%$ ) подтвердили удовлетворительное распределение системы в процессе производства или при применении мази.

7. В целях получения разрешения на применение рекомендуемой комбинированной мази в медицинской практике и ее производство разработан проект фармакопейной статьи предприятия и представлен на рассмотрение в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC  
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE 04/30.12.2019.FAR.32.01  
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**ABDUNAZAROVA NOZIMA BAKHTIYOROVNA**

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR DRY EXTRACT  
OF GREAT CELANDINE (*CHELIDONIUM MAJUS L.*)  
AND OINTMENT BASED ON IT**

**15.00.01 – drug technology**

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

**Tashkent – 2024**

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2021.3.PhD/Far82

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:**

**Karieva Ekut Saidkarimovna**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

**Official opponents:**

**Maksudova Firuza Khurshidovna**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, docent

**Khalilov Ravshan Muratjanovich**  
Doctor of Technical Sciences, senior researcher

**Leading organization:**

**Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan**  
**si "The center for pharmaceutical products safety"**  
**under the ministry of health of the Republic of**  
**Uzbekistan**

Defense will take place on "28" September 2024 at 13<sup>00</sup> 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: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№56). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on "6" September 2024.  
(Protocol at the register № 56 dated « 6 » September 2024).



**K.S. Rizaev**  
Chairman of scientific council on  
conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

**X.R. Tukhtaev**  
Acting scientific secretary of the  
scientific council for awarding scientific  
degrees, D.Pharm.Sc., professor

**F.F. Urmanova**  
Chairman of scientific seminar under  
scientific council on conferment of  
scientific degrees, D.Pharm.Sc., professor

*Yusuf*

## INTRODUCTION

(abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD))

**The aim of the study** is to obtain a dry extract from the great celandine plant and to develop, based on this extract, propolis and sea buckthorn oil, a scientifically based composition and technology for an anti-inflammatory, bactericidal and wound-healing ointment with a new combined composition.

**The object of the study** is a dry extract of the great celandine plant - *Chelidonium majus* L. and a combined ointment based on it.

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

the optimal conditions for the extraction of biologically active substances from the raw material of greater celandine were determined, the processes were optimized using the mathematical modeling method, and a technology for obtaining a dry extract was developed;

among the four methods of drying the dry extract of great celandine used in the experiments, the feasibility of the method of forced ventilation of the heating agent was proven, and based on the 3x3 Latin square plan, parameters such as the thickness of the extract placement, the transfer rate of the heating agent and the process execution time were determined;

based on the results of studies conducted in in vitro experiments, a combined composition of an ointment containing dry extract of celandine (*Chelidonium majus* L.), propolis (*Propolis*) and sea buckthorn fruit oil (*Hippophae rhamnoides* L.) was proposed and technology was developed;

when studying the rheological properties of the combined ointment, it was established that, having the property of thixotropy, which ensures the ability to recover after the application of a force causing deformation, it is included in the group of non-Newtonian liquids, and a satisfactory distribution of the system was also proven based on the calculated coefficients of mechanical stability and dynamic flow.

**Implementation of research results.** Based on the scientific results obtained on the development of technology for dry extract of celandine (*Chelidonium majus* L.) and ointments based on it:

a patent was received from the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan for the invention of "Bactericidal wound-healing ointment" (No. IAP 06250, 06/30/2020). As a result, it was possible to produce a multicomponent ointment containing dry extract of great celandine, sea buckthorn oil and propolis;

a draft manufacturer's pharmacopoeial monograph for "Xeloponten" Ointment submitted for registration to the SI "The Center for pharmaceutical products safety" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, (letter of the SI "The Center for pharmaceutical products safety" No. 29/11-04824 dated July 3, 2023, letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 dated October 15, 2018). The approval of this regulatory document allows the production of an effective bactericidal, wound-healing and anti-inflammatory drug;

as a result of preclinical tests, the specific pharmacological activity and the absence of acute toxicity of the dry extract of great celandine were proven (letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result, it became possible to produce safe drugs with reliable antibacterial activity.

**The structure and the volume of dissertation.** The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of used literature and appendices. The volume of the dissertation is 119 pages.

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

**I бўлим (I часть, I part)**

1. Вафокулова Г.Б., Абдуназарова Н.Б., Хайдаров В.Р., Хаджиева У.А. New way scoping of technology for obtaining bactericidal and wounding ointment //American journal of applied science and technology.- 2021.- Vol.2. - P.61-67. (ISSN 2771-2745; SJIF =5,99).
2. Вафокулова Г.Б., Абдуназарова Н.Б., Хайдаров В.Р., Хаджиева У.А., Рахимова О.Р. Исследования бактерицидной и ранозаживляющей активности мази на основе сухого экстракта травы чистотела большого //Инфекция, иммунитет и фармакология.-2022. -№1.-С. 29-33 (15.00.00., №6).
3. Вафокулова Г.Б., Абдуназарова Н.Б., Хайдаров В.Р., Хаджиева У.А., Рахимова О.Р. Исследования противовоспалительной активности мази сухого экстракта травы чистотела большого при кольпите //Инфекция, иммунитет ва фармакология.-2022.-№3.-С.82-87 (15.00.00., №6).
4. Абдуназарова Н.Б., Кариева Ё.С., Мирзакамалова Д.С. Катта қончўп (*Chelidonium majus*) ўти қуруқ экстрактини турғунлигига қадок материалларининг таъсирини ўрганиш //Инфекция, иммунитет ва фармакология.-2023. -№5.-С. 13-21 (15.00.00., №6).
5. Абдуназарова Н.Б., Кариева Ё.С., Раджапова Н.Ш. Катта қончўп қуруқ экстрактини таркибидаги асосий биологик фаол моддалар бўйича стандартлаш //Фармацевтика журнали.-2023.-№6. - Б.11-15 (15.00.00., №2).
6. Абдуназарова Н.Б., Кариева Ё.С., Хаджиметова К.Р. Катта қончўп қуруқ экстрактини сақлаган мураккаб таркибли суртманинг реологик қуўрсаткичларини аниқлаш //Фармацевтика журнали.-2024. -№1.-С. 31-37 (15.00.00., №2).

**II бўлим (II часть, II part)**

7. Азизов У.М., Абдуназарова Н.Б., Хаджиева У.А., Маджитова Д.У., Вафокулова Г.Б. Технология получения бактерицидной и ранозаживляющей мази // «Фармация: Фан таълим инновация ва ишлаб чиқариш» республика илмий -амалий анжумани (халқаро иштирокида) материаллари .-Тошкент, 2017. - Б.169-170.
8. Абдуназарова Н.Б., Вафокулова Г.Б., Хайдаров В.Р., Хаджиева У.А. Доклинические фармакологические исследования бактерицидной

- ранозаживляющей чистотеловой мази // Материали III науково-практичної інтернет-конференції III міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: Проблеми, досягнення, перспективи розвитку». Харків, 2021.-С. 277-278.
9. Abdunazarova N.B., Karieva E.S. Evaluation quality of the dry extract obtained on the basis Celandine // Materials of the international scientific conference «Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds».- Tashkent, 2023.-P.177.
10. Абдуназарова Н.Б., Кариева Ё.С. Мирзакамалова Д.С. Катта қончўп (*Chelidonium majus*) ўсимлигидан олинган экстрактни қуритиш усулини танлаш // «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» IV халқаро илмий-амалий анжумани материаллари.- Тошкент, 2023.-Б.200-201.
11. Абдуназарова Н.Б., Кариева Ё.С., Ашурова Д.С. Уч компонентли суртмани асосий биологик фаол моддалар бўйича стандартлаш // «Фармацевтик технологиянинг замонавий ютуқлари ва истиқболлари» мавзусидаги илмий амалий конференция (ҳалқаро иштирокида) материаллари тўплами.-Тошкент, 2024 й. -271-272 б.

Avtoreferat « \_\_\_\_\_ » jurnali tahririyatida  
tahrirdan o‘tkazilib, o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlar o‘zaro  
muvofiqlashtirildi.

**Bosmaxona litsenziyasi:**



**9338**

Bichimi: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» garniturasini.  
Raqamli bosma usulda bosildi.  
Shartli bosma tabog‘i: 2,75. Adadi 100 dona. Buyurtma № 35/24.

Guvohnoma № 851684.  
«Tipograff» MCHJ bosmaxonasida chop etilgan.  
Bosmaxona manzili: 100011, Toshkent sh., Beruniy ko‘chasi, 83-uy.