

УДК: 615.322:615.074:615.254.1

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

**Жалилов Уткирбек Мамарахимович**

Оддий сачратки (*Cichorium inthabus L.*) курук экстракти ва капсула технологиясини ишлаб  
чиқиш ..... 3

**Жалилов Уткирбек Мамарахимович**

Разработка технологии сухого экстракта и капсул цикория обыкновенного (*Cichorium  
inthybus L.*) ..... 21

**Jalilov Utkirbek Mamarahomovich**

Development of technology for dry extract and capsules of chicory ordinary (*Cichorium  
inthybus L.*) ..... 41

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
Last of published works ..... 44

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

**ЖАЛИЛОВ УТКИРБЕК МАМАРАХИМОВИЧ**

**ОДДИЙ САЧРАТКИ (*CICHORIUM INTYBUS L.*) ҚУРУҚ  
ЭКСТРАКТИ ВА КАПСУЛА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ  
ЧИҚИШ**

15.00.01 - дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ



Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2018.1.PhD/Far25 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:** **Қамбаров Хусан Жаҳангирович**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Тўхтаев Ҳаким Раҳманович**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Сотимов Ғайрат Бахтиярович**  
техника фанлари доктори, катта илмий ходим

**Етакчи ташкилот:** **А.Султонов номли Ўзбекистон кимё**  
**фармацевтика илмий тадқиқот институти**

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «15» «12» соат 12 дақиқасида бўлиб ўтади (манзил 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-ўй. Тел.:(+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi.@pharmi.uz.)

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (12 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-ўй. Тел.:(99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2019 йил «12» «12» кунни тарқатилди.  
(2019 йил «12» «12» дақиқасида 10 рақамли реестр баённомаси)

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

**Ё.С.Кариева**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби, ф.ф.д., профессор

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

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

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Халқаро диабет федерацияси (IDF) маълумотларига кўра 2019 йилда дунёда 425 миллиондан ортиқ II-тип қандли диабет касаллигига чалинган беморлар борлиги таъкидланган. 2040 йилда эса қандли диабетга чалинганлар сони 642 миллионгача етади<sup>1</sup>. Ушбу касалликни олдини олиш ва даволаш, аҳолини сифатли, безарар, маҳаллий хом ашёлардан ишлаб чиқилган дори воситалар ва биологик фаол моддалар билан таъминлаш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда доривор ўсимлик хом ашёларидан турли агрегат ҳолатидаги экстрактларни олиш технологиясини ишлаб чиқиш, унинг асосида турли дори шакллари яратиш, сифат ва микдор кўрсаткичларини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада маҳаллий доривор ўсимликлардан замонавий асбоб-ускуналардан фойдаланган ҳолда экстрактлар олиш технологиясини ишлаб чиқиш, биологик фаол моддаларни ажралиб чиқишига таъсир этувчи омилларни ўрганиш, ушбу экстрактлар асосида дори шакллари ишлаб чиқиш, уларнинг яроқлилик муддатларини белгилашни тақозо этмоқда.

Республикамизда доривор ўсимликлардан дори препаратлари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқаришни йўлга қўйган ҳолда сифатли ва иқтисодий жиҳатдан қулай препаратлар ассортиментини кенгайтиришга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»<sup>2</sup> бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, экспортбоп биологик фаол қўшимчалар ва дори воситалари таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968 «Ўзбекистон Республикасида халқ таъбири соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 19 апрелдаги ПҚ-4295-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2019-2021 йилларда эндокринологик ёрдам

<sup>1</sup>Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

кўрсатишни такомиллаштириш бўйича Миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Диссертация изланишларида қўлланилган оддий сачратқи ўсимлигидан курук экстракт олиш ва таблетка дори шаклини ишлаб чиқишда Х.М.Комилов, Д.Ю.Адилбекова, Ж.А.Адилбековларнинг илмий ишлари алоҳида ўрин тутмоқда. З.Т.Файзиева, З.У.Усмановалар томонидан сачратқи ўсимлигининг ер устки қисми ва илдизидан олинган дамлама гипогликемик ва диуретик хоссалари ўрганилган.

Дунё миқёсида сачратқи ўсимлиги таркибидаги биологик фаол моддаларни ўрганиш бўйича тадқиқотлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: L.Doleys, О.Л. Сайбель, Т.Д. Даргаеа, Н.Б.Фадеев, I. Schormuller, S.B. Rees, J.B.Narborne, Яворский О.И., Роговская Л.Я. илмий изланишлар аҳамиятлидир.

Мазкур диссертация ишида сачратқи ўсимлиги илдизи ва ер устки қисмидан курук экстракт ва капсула дори тури технологиясини ҳамда йиғма асосида гипогликемик хоссага эга капсула БФҚ ни технологиясини ишлаб чиқиш ва сифат меъёрларини аниқлаш, фармакологик хоссалари ва безарарлигини ўрганиш, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш бўйича илмий тадқиқотлар бугунги кунгача олиб борилмаган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Амалиётга жорий этилган генерик дори воситаларини янги такомиллашган технологияларини ишлаб чиқиш» ҳамда АТСС 34,5 «Пилла, тут барги, стевия барги, оддий сачратқи ер устки қисми ва илдизи асосида яллиғланиш ва диабетга қарши, диуретик ва қон тўхтатувчи таъсирга эга перорал ва аппликацион дори турлари технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** маҳаллий сачратқи ўсимлиги илдизи ва ер устки қисмидан курук экстракт технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда «Antidiabet» йиғмасидан гипогликемик таъсирга эга капсула шаклдаги БФҚ таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

сачратқи ер устки қисми ва илдизидан курук экстракт технологиясини ишлаб чиқиш;

сачратқи ўсимлигидан курук экстракт таркибига БФҚ ларни ажралиб чиқишига таъсир этувчи омилларни ўрганиш: хом ашёнинг майдалик

даражаси, экстракция шароити ва жараён давомийлиги, экстрагент тури ва миқдори, экстрактни қурутиш шароитини танлаш ва х.к. Олинган натижалар асосида тажрибаларни математик режалаштириш билан мақсадга мувофиқ экстракция жараёни танлаб олиш;

сачратқи ўсимлигидан олинган курук экстрактнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш натижасида капсула шаклдаги БФҚнинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш;

сачратқи ўсимлигидан олинган курук экстракт ва капсула шаклдаги БФҚни стандартлаш;

сачратқи ўсимлиги курук экстракти ва капсула шаклдаги БФҚнинг гипогликемик хоссаларини қиёсий ўрганиш;

сачратқи ўсимлиги курук экстракти ва капсула шаклдаги БФҚнинг жиҳозлаш учун турли кадокловчи материаллардан тайёрланган жиҳозларни танлаш;

сачратқи ўсимлиги курук экстракти ва капсула шаклдаги БФҚнинг сакланиш шароити ва муддатини ўрганиш;

«Antidiabet» капсула шаклдаги БФҚ таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш ва гипогликемик хоссасини ўрганиш;

«Antidiabet» йиғмаси асосида олинган капсулалар технологиясини корхона ишлаб чиқариш шароитида амалга ошириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Бўстонлик туманида жорий йилнинг август-сентябрь ойларида терилган сачратқи ўсимлиги ер устки ва илдизи қўлланилган. «Antidiabet» капсулалари таркиби қуйидаги доривор ўсимликлар: балх тути барги, чучукмия илдизи, доривор маврак барги, оддий сачратқи ўсимлиги, стевия барги ҳамда уларнинг кимёвий таркибидаги биофаол моддалар ва гипогликемик хоссасидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг предмети** сачратқи илдизи ва ер устки қисмидан курук экстракт ва капсулаларни олиш, «Antidiabet» йиғмасидан капсула шаклидаги БФҚ технологиясини, сифат ва миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш ва тегишли меъёрий ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот ишини бажаришда замонавий технологик, физикавий (гравиметрик), физик-кимёвий (спектрофотометрик), биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор маҳаллий доривор ўсимлик-сачратқи илдизи ва ер устки қисмидан биологик фаол моддалар мажмуасини сакловчи гипогликемик ва диуретик таъсирга эга курук экстракт технологияси ишлаб чиқилган ва сифати баҳоланган;

сачратқи ўсимлиги курук экстракти асосида капсула дори турининг илмий асосланган таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

илк бор «Antidiabet» йиғмасининг илмий асосланган таркиби ва ундан капсула шаклдаги БФҚ технологияси, сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилган;

сачратки ўсимлиги курук экстракти, ундан олинган капсула дори тури ва «Antidiabet» капсулаларининг сифатини баҳолаш усуллари ишлаб чиқилган ҳамда таркибидаги инулин модда миқдори аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:**

сачратки ўсимлиги курук экстракти, ундан олинган капсула дори тури ва «Antidiabet» капсуласининг сақланиш ва яроқлилиқ муддатлари белгиланган;

сачратки ўсимлигидан курук экстракт ва капсула дори шакли ҳамда «Antidiabet» йиғмасидан капсула шаклдаги БФҚнинг гипогликемик хоссаси in vivo тажрибаларда ўрганилган.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий доривор ўсимлик хом ашёси сачратки илдизи ва ер устки қисмидан гипогликемик ва диуретик таъсирга эга чиқиндисиз курук экстракт олишнинг мўътадил усулини ишлаб чиқиш ва у асосда капсула таркибини танлаш ва технологиялари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Antidiabet» капсула шаклдаги биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш технологияси бўйича «GOLD RAY PHARMACEUTICALS» МЧЖ билан ҳамкорликда меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган бўлиб, импорт ўрнини босувчи препаратлар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Оддий сачратки (Cichorium Inthybus L.) курук экстракти ва капсула технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

оддий сачратки ўсимлигидан курук экстрактини олиш усули учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (IAP 05980, 20.09.2019 й). Натижада хориждан импорт қилинадиган диабетга қарши дори препаратларни ўрнини босадиган дори воситасини ишлаб чиқиш имконини берган;

«Antidiabet» йиғмаси асосида тайёрланган капсула шаклидаги БФҚга техник шартлар «Узстандарт» агентлиги томонидан (Ts 26140431-001:2019) ва технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 26140431-001:2019). Натижада диабет касаллигининг олдини олиш ва даволаш учун биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган.

**Тадиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадиқот натижалари 6 та халқаро, 1 та республика илмий-амалий анжуманида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация иши бўйича жами 12 илмий иш чоп этилган, шулардан Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун

асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 3 таси республикада ва 1 та хорижий журналларда нашр қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 109 бетни ташкил қилган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «Гипогликемик хоссага эга доривор ўсимликлар асосида ишлаб чиқиладиган препаратлар технологиясига доир масалалар» деб номланган биринчи бобида қандли диабет касаллигида қўлланиладиган доривор ўсимликлар, таркибида инулин сақловчи ўсимликлар ва қандли диабет касаллигида ишлатиладиган ўсимлик хом ашёсидан олинган препаратлар, экстракция жараёни ва унга таъсир этувчи омиллар таърифи ҳамда доривор ўсимлик хом ашёсидан олинган капсуласидаги дори воситалари технологиясини ўрганиш масалалари ҳақида адабиёт шарҳи келтирилган. Маҳаллий гипогликемик таъсирга эга доривор ўсимликлар хом ашёси мажмуаси, жумладан, оддий сачратки илдизи асосида олинган дори воситасининг аҳамияти кўрсатилган.

Диссертациянинг «Оддий сачратки илдизи ва ер устки қисми хом ашёсидан курук экстракт ва капсула дори тури технологиясини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш» деб номланган иккинчи бобида танланган асосий материаллар ва ёрдамчи моддалар тавсифи, текшириш усуллари асослаш, оддий сачратки экстракти ва капсула дори турини сифатини баҳолашда ишлатиладиган асбоб-ускуналар тавсифи тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Тадиқотларда Давлат Фармакопея усулларида ташқари, физик-кимёвий, спектрофотометрия, гравиметрия ва бошқа усуллар келтирилган.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида оддий сачратки илдизи ва ер устки қисми хом ашёсидан биофаол моддаларни ажралиб чиқишига таъсир этувчи омилларнинг таъсири ўрганилган. Дастлабки изланишларда оддий сачратки хом ашёсидан сувли-спиртли экстракция иссиқ ва совуқ усулларда олиб борилди. Экстракциялаш жараёни касрли мацерация-циркуляция усулида амалга оширилди ва олинган ажратмаларнинг сон кўрсаткичлари қиёсий ўрганилди. Гидромодуль ва экстракция жараёнининг мўътадил кўрсаткичини аниқлаш эмпирик йўл билан, курук қолдиқ чиқиши бўйича амалга оширилди.

Сувли-спиртли ажратмадан спирт ҳайдаб олингандан сўнг, қолдиқ сув ҳаммомида буглатилди ва куйка куритгич жавонида 40-50° С ҳароратда доимий массагача куритилди.

Кейинги тажрибаларда илмий асосланган технологик жараёни танлаш ҳамда экстракциялаш жараёнини мўтадиллаштириш мақсадида, шунингдек тажрибалар сони ва хатоларни камайтириш учун тажрибаларни математик режалаштиришда биринчи тартибдаги лотин параллелепипеди асосидаги тўрт омили носимметрик касрли режадан фойдаланилди. Бунда экстракция жараёнига бевосита таъсир кўрсатадиган қуйидаги омиллар танлаб олинди: А – хом ашё ва экстрагент мутаносиблиги; В – хом ашёнинг майдалик даражаси, мм; С – экстракциялаш вақти, соат; D – ҳарорат, градус Цельсий. Мўтадиллаштириш мезонлари сифатида қуйидагилар танлаб олинди: Y' – экстрактив моддаларни ажралиб чиқиши, %; Y'' – полисахаридларнинг миқдори, %; Y''' – гипогликемик хоссаси, %.

Турли режимда экстракциялаш жараёнида олинган сачратки куруқ экстрактивнинг гипогликемик хоссаси экспериментал гипергликемия чакирилган лаборатория каламушларида ўрганилди. Тажрибаларда ўрганилган омиллар ва уларнинг даражалари 1-жадвалда келтирилган.

#### 1-жадвал

Оддий сачратки куруқ экстрактивни олиш жараёнига таъсир кўрсатувчи омиллар ва даражалари

Хом ашё ва экстрагент мутаносиблиги	Хом ашёнинг майдалик даражаси, мм	Экстракцияга сарфланган умумий вақт, соат	Ҳарорат, градус Цельсий
a <sub>1</sub> – 1:8	b <sub>1</sub> – 1	c <sub>3</sub> – 3	d <sub>1</sub> – 85±5
a <sub>2</sub> – 1:10	b <sub>2</sub> – 2	c <sub>2</sub> – 2	d <sub>2</sub> – 25±5
a <sub>3</sub> – 1:12	b <sub>3</sub> – 3	c <sub>1</sub> – 1	

Танлаб олинган омилларнинг аҳамиятлилигини баҳолаш режалаштириш матрицаси белгилаб берган шароитда 18 та тажрибалар ўтказилди ва экстракция жараёнини мўтадиллаштирилди, натижалар 2-жадвалда келтирилган.

#### 2-жадвал

Математик режа матрицаси ва оддий сачратки куруқ экстрактив сифатини баҳолаш натижалари

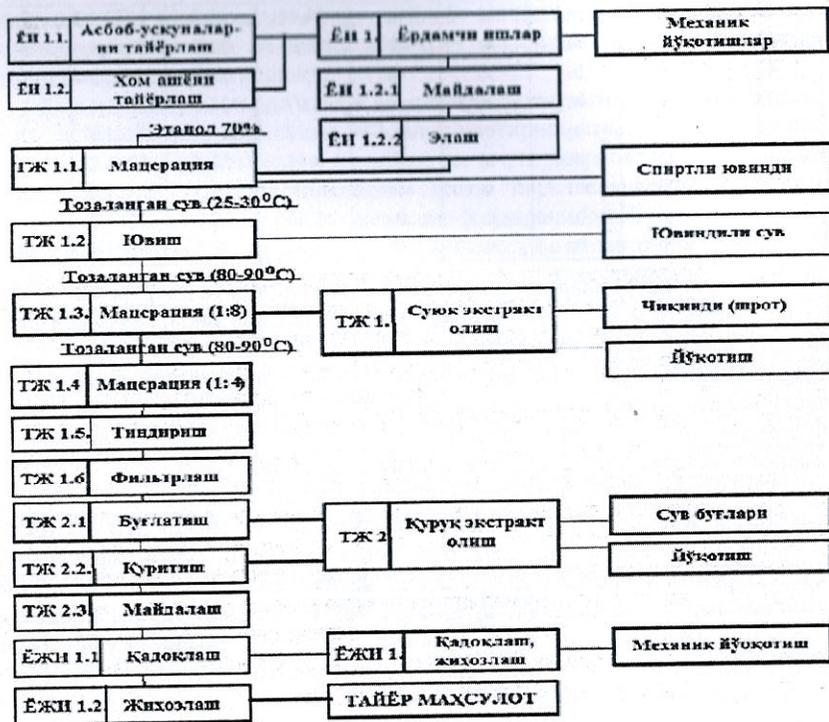
Тажриба т/р	А	В	С	D	Мўтадиллаштириш мезонлари			
					Y'	Y''	Y'''	L
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	22,52	53,3	37±1,7	4
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	13,28	44,6	35±1,9	2
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	12,92	45,3	28±1,6	2
4	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	20,35	50,4	32±1,7	3
5	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	20,48	52,7	32±1,3	3
6	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	14,26	44,8	29±1,2	2
7	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	14,67	42,8	29±1,5	2
8	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	10,22	30,3	26±1,3	1
9	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	14,38	45,3	29±1,5	2

10	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	14,44	46,7	29±1,8	2
11	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	14,65	44,2	29±1,9	2
12	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	9,86	27,8	26±1,7	1
13	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	9,97	31,4	26±1,1	1
14	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	8,32	20,5	24±1,9	0
15	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	9,45	32,4	27±1,2	1
16	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	14,15	43,5	28±1,9	2
17	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	8,66	19,9	26±1,7	0
18	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	8,64	20,7	25±1,4	0

Тажриба натижалари дисперсион таҳлил қилинди ва дисперсиянинг бир хиллиги Фишер мезони бўйича баҳоланди. Дисперсион таҳлил натижалари ва Фишер мезони қийматлари (жадвал натижаси) қиёсий баҳоланди –  $F_{\text{эксп.}} < F_{\text{жадвал}}$ . Олинган натижалар моделининг бир хиллигини ва сачратки илдизи таркибдаги полисахаридларнинг экстракция жараёни тўлиқ, тўғри содир бўлганлигини кўрсатди ҳамда танлаб олинган омиллар экстракциялаш жараёнига салбий таъсир кўрсатмаслиги исботланди.

Оддий сачратки куруқ экстрактивни олиш жараёнини мўтадиллаштириш мақсадида афзаллик турнир жадвали тузилди ва лидер (L) натижалари тажрибалар танланди ва ҳар бир омил даражаси учун афзалликлар ҳисобланиб: афзал натижалар – 1, салбий натижалар эса – 0 билан баҳоланди, «Лидер» лар (L) аниқланди:  $a_1 > a_2 > a_3$ ,  $b_1 > b_2 > b_3$ ,  $c_3 > c_2 > c_1$ ,  $d_1 > d_2$ . Бунда энг мўтадил деб топилган экстракциялаш жараёнига таъсир этувчи барча омилларнинг даражалари ўрганилди ва энг катта очко тўплаган «Лидер» (L) аниқланди. Ушбу натижалар бир чизикли математик модел адекватлиги исботланди ва бошқа таъсир кўрсатувчи омиллар катта аҳамиятга эга бўлмаган деб топилди. Турнир жадвалнинг (3-жадвал, L) натижаларини ҳисобга олиб, энг мақсадга мувофиқ натижалар – 1-рақамли тажрибалар деб топилди.

Технологик жараён: оптимал майдалик даражаси – 2 мм гача майдаланган оддий сачратки илдизи ва ер устки қисми; сачратки хом ашёсини бўктириш учун 70% этил спирти ва бўктириш вақти 3 соат деб танланди, бунда хом ашё ва этанол нисбати 1:4 тенг; сўнг минерал тузлар ва кичик- ва ўрта олигосахаридлар ҳамда оддий қандларни ювиш учун 1:3 нисбатдаги совуқ (25-30° С) сувдан фойдаланилди. Сўнг иссиқ сув (85±5° С) билан экстракция 60 дақиқа (1:8 нисбатда) ва иккинчи мартада эса 30 дақиқада (1:4 нисбатда) амалга оширилди. Ажратмалар бирлаштирилиб, 3 сутка салқин жойда тиндирилди ва филтрланди, сўнг ажратмалар 60±5° С ҳароратда сув ҳаммомида буглатилди, қолган куйка эса 50±2° С ҳароратда куритгич жавонида 4,3±0,5% қолдиқ намликгача куритилди.



1-расм. Сачратки куруқ экстрактини олиш технологик жараён тасвири

Кейинги тажрибаларда оддий сачратки куруқ экстрактининг физик-механик кўрсаткичлари баҳоланди. Оддий сачратки хом ашёси куруқ экстракти – оч- ёки тўқ жигарранггача бўлган рангдаги, ўзига ҳос ёқимлик хид ва ширин-тахир таъмга эга майда дисперс гигроскопик кукун.

Сачратки куруқ экстрактининг сон кўрсаткичлари ва таркибидаги полисахаридлар миқдори аниқлаш гравиметрик усулда амалга оширилди (4-жадвал). Бунда оддий сачратки куруқ экстракти таркибидаги полисахаридлар миқдори  $40 \pm 1,2\%$  дан кам бўлмаслиги керак деб топилди.

Оддий сачратки илдири ва ер устки қисмидан олинган куруқ экстракт тўқ жигарранг ўзига ҳос хид ва тахир таъмга эга полидисперс гигроскопик порошок, қолдиқ намлиги  $6,8 \pm 0,6\%$ . Порошок қоникарсиз технологик кўрсаткичларни намоён этди: нисбатан кичик сочилувчан зичлик -  $280,0 \pm 2,07$   $\text{кг/м}^3$ , қоникарсиз сочилувчанлик -  $1,2 \pm 0,83 \cdot 10^{-3}$   $\text{кг/с}$ , юқори прессланувчанлик -  $90,0 \pm 5,0$  Н ва зичланиш коэффициентлари -  $3,8 \pm 1,2$ . Олинган натижалардан кўриниб турибдики, оддий сачратки куруқ экстрактини

капсулага жойлаш учун қўшимча тарзда ёрдамчи моддалардан фойдаланиш ва грануляция усулини қўллаш керак (7-жадвал).

4-жадвал

Оддий сачратки экстрактининг сон кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

№	pH кўрсаткичи	Намлиги, % 5% дан кўп эмас	Оғир металллар миқдори, % 0,01% дан кўп эмас	Полисахаридлар миқдори, $40 \pm 1,2\%$ дан кам эмас
1.	4,5	3,07	0,002	$47,6 \pm 2,31$
2.	4,9	3,08	0,001	$46,1 \pm 2,86$
3.	4,0	3,09	0,003	$46,7 \pm 1,63$
4.	4,3	3,09	0,005	$45,4 \pm 1,67$
5.	5,0	3,09	0,005	$45,8 \pm 0,157$

Оддий сачратки илдири ва ер устки қисмидан олинган куруқ экстрактдан капсула дори турини олишда тажрибаларни математик режалаштириш – 4x4 лотин квадратидан фойдаланилди. Ушбу усулдан фойдаланиш хато тажрибалар сонини камайитириш ҳамда турли омилларни мўътадиллаштириш мезонларига таъсирини баҳолашга имкон берди. Тажрибаларни ўтказишда мўътадиллаштириш мезонларга  $Y_1$ -сочилувчанлик ( $10^{-3} \text{кг/с}$ );  $Y_2$ -сочилувчан зичлик ( $\text{кг/м}^3$ );  $Y_3$ -парчаланиши (дақиқа);  $Y_4$ -табиий оғиш бурчаги ( $^\circ$ ) таъсир кўрсатувчи омиллар танлаб олинди (5-жадвал).

5-жадвал

Оддий сачратки куруқ экстракти капсулаларини мўътадиллаштириш мезонларига таъсир кўрсатувчи омиллар

Махсулот номи	Омиллар			
	A- тўлдирувчи	B- сирпан-тирувчи	C- говакловчи	D- боғловчи
Оддий сачратки куруқ экстракти капсула массаси таркибига киритилган ёрдамчи моддалар	a1- сахароза	b1- кальций стеарат	c1 - МКЦ	d1- тозаланган сув
	a2- декстрин	b2 - аэросил	c2- қуритилган крахмал	d2- 5% крах-мал шилим-шиги
	a3- МКЦ «Пахта целлюлозаси»	b3- тальк	c3-КМЦ	d3- этанол 96%
	a4- лактоза	b4 - ПЭО-400	c4-Na-КМЦ	d4-МКЦ2% гели

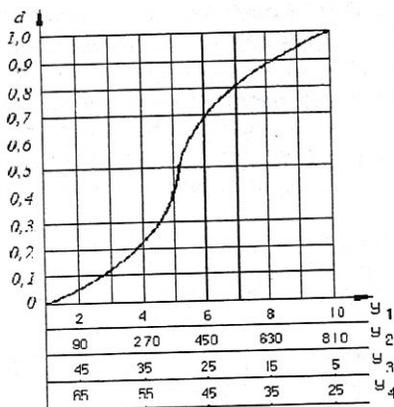
Оддий сачратки куруқ экстракти капсулаларининг мўътадиллаштириш мезонларига ёрдамчи моддаларни таъсири эркинлик даражалар сонини ҳисобга олиб Фишер мезони бўйича баҳоланди. Танлаб олинган A, B, C ва D омилларнинг мўътадиллаштириш мезонларига таъсирини баҳолаш дисперсион таҳлили натижалари бўйича амалга оширилди. Дисперсион таҳлил натижасида тажриба учун танлаб олинган ёрдамчи моддалар тури сачратки куруқ

экстракти капсула массасига ва капсулалар сифатига ( $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$ ), сезиларли таъсир кўрсатмаслиги аниқланди, яъни  $F_{0,05} = 4,8, F_{тажр} < F_{жал}$ . Агар ўзаро таъсир кўрсатишда  $F_{тажр}$  жадвалда келтирилган натижадан кичик бўлса, унда танланган бир чизикли модель таҳлили учун ярқли ва асосий омилларни муҳимлигини текшириш мумкин. Оддий сачратки курук экстракти капсула массаси учун ёрдамчи моддаларни танлаш мойиллик функциясининг (D) умумлаштирилган натижалари ва келтирилган мўътадиллаштириш мезонлари бўйича амалга оширилди (6-жадвал).

6-жадвал

Математик режа матрицаси ва оддий сачратки курук экстракти капсулаларнинг сифатини баҳолаш натижаларни

Номер опыта	Омиллар				Мўътадиллаштириш мезонлари				D
	A	B	C	D	$Y_1, 10^{-3} \text{кг/с}$	$Y_2, \text{кг/м}^3$	$Y_3, \text{дакика}$	$Y_4, \text{градус}$	
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	4,3	371	26	41	0,49
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	4,1	352	29	43	0,41
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	4,8	419	22	34	0,64
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	3,9	329	31	46	0,37
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	3,9	330	31	46	0,37
6	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	4,1	351	29	43	0,41
7	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	4,6	402	24	36	0,58
8	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	3,7	310	33	48	0,30
9	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	5,3	470	15	30	0,75
10	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	4,6	401	24	36	0,58
11	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	4,9	432	21	33	0,65
12	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	4,5	390	25	38	0,55
13	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	4,2	359	28	42	0,46
14	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	5,0	441	19	32	0,67
15	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	4,3	370	26	41	0,49
16	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	4,6	399	24	36	0,58



2-расм. Мойиллик функциясининг шкаласи

Математик режа матрицаси бўйича 16 та тажриба ўтказилди ва мойиллик функциясининг таҳлили ва тажрибалар натижаси бўйича сачратки курук экстракти капсула массаси учун танланган ёрдамчи моддалар қуйидаги кетма-кетликда жойлашди: тўлдирувчилар –  $a_3(2,27) > a_4(2,02) > a_1(1,72) > a_2(1,61)$ ; сирпантирувчилар –  $b_1(2,09) > b_2(2,06) > b_3(1,88) > b_4(1,54)$ ; ғовакловчилар –  $c_2(2,21) > c_1(1,94) > c_3(1,88) > c_4(1,54)$ ; боғловчилар –  $d_3(2,21) > d_1(1,92) > d_2(1,85) > d_4(1,59)$ .

Бунда мойиллик функциясининг  $d(x)$  моҳияти 0 дан 1 гача ўзгаради ва  $d_i \approx 0$  тажрибада келтирилмаган  $i$ -натижа курсаткичи бўлса,  $d_i \approx 1$  — энг олий кўрсаткич. Сачратки курук экстракти капсулалари учун энг мўътадил ёрдамчи моддалар танланди: МКЦ «Пахта целлюлозаси» (тўлдирувчи –  $a_3$ ); кальций стеарат (сирпантирувчи –  $b_1$ ); қурилган крахмал (ғовакловчи –  $c_2$ ); 96% этил спирти (боғловчи –  $d_3$ ). Тажрибаларни математик моделлаштириш натижалари бўйича сачратки курук экстракти капсулалари учун қуйидаги таркиб ишлаб чиқилди:

- Сачратки илдизи курук экстракти 0,30
- МКЦ «Пахта целлюлозаси» 0,135
- Қурилган крахмал (3% намлик сақлаган) 0,06
- Кальций стеарат 0,005
- Этил спирти 96% мўътадил намликкача
- Бир капсуладаги массанинг ўртача оғирлиги 0,500 г

Технологияси: оддий сачратки курук экстракти майдаланиб, тешик диаметри 150 мкм ли элакдан ўтказилади ва олдиндан майдаланган МКЦ «Пахта целлюлозаси», ва 3% қолдик намликкача қурилган крахмал билан аралаштирилади ҳамда 96% этил спирти билан мўътадил намликкача намланди. Ҳосил бўлган масса тешик диаметри 2500 мкм ли элакдан ўтказилади ва 40-50 °C ҳароратда қуритгич жавонида HS 62 А қурилади. Сўнг қуриган масса тешик диаметри 1000 мкм гранулятордан ўтказилади. Тайёр гранулалар олдиндан тешик диаметри 100 мкм ли элакдан ўтказилган кальций стеарат билан упаланди (3-расм). Капсулаланадиган массанинг технологик хоссалари ўрганилади (7-жадвал) олинган натижалар ижобий, капсула тўлдирувчи MF 30 машинада 1-рақамли капсулаларга тўлдирилади.

Диссертациянинг «Antidiabet» капсулалари технологиясини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш» деб номланган учинчи бобида «Antidiabet» капсулалари технологиясини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш бўйича изланишлар олиб борилди. Бунда «Antidiabet» йиғмаси таркибини тузишнинг назарий асослашда инсулинга боғлиқ бўлмаган қандли диабет (2-тур) касаллигини фитотерапиясида қўлланиладиган доривор ўсиликларни таркибидаги биологик фаол моддалар (БФМ) таркиби ва микдори ҳамда уларнинг фармакотерапевтик фаоллиги 1 дан 5 баллгача эксперт баҳолаш усулида баҳоланди (А.Я. Кобзаря ва О.М. Гриценко усули, 2002 й.). «Antidiabet» йиғмаси таркибига қирувчи доривор ўсиликлар - терапевтик фаоллиги (гипогликемик таъсири, т.ф.д., проф. Х.У. Алиева ва б.ф.д., проф.



қадокловчи материалларни тайёрлаш, капсулаланадиган массани тайёрлаш, капсулалаш, қадоклаш, жиҳозлаш (4-расм). «Antidiabet» капсула шаклидаги БФҚ органолептик кўрсаткичлари бўйича баҳоланди: ташки кўриниши – қаттиқ желатина капсулулалари, ранги – оч сариғиш капсулалар, ҳиди - қўлланилаётган компонентларга хос, кучсиз. БФҚ физик-кимёвий кўрсаткичлари: намликнинг масса улуши, кўпи билан - 10,0%, абсолют куруқ моддага қайта ҳисобланган экстрактив моддаларни миқдори (сувли экстракт) камида - 20,0%, металломагнит аралашмаларнинг масса улуши, кўпи билан - 0,0005 г, парчаланиши, кўпи билан – 45 дақиқа, битта капсуланинг массаси - 0,5 г. Бунда «Antidiabet» бир капсулада сақланган инулин миқдори, куруқ модда ҳисобидан  $0,0065 \pm 1,26\%$  ни ташкил этди, ва бир капсулада инулин миқдори 0,0050 г дан кам бўлмаслиги керак деб белгиланди.



4-расм. «Antidiabet» капсуласини олишда қўлланилган технологик жараён тасвири

Диссертациянинг «Одий сачратки ўсимлиги куруқ экстракти капсулалари ва «Antidiabet» капсула шаклидаги БФҚ биофармацевтик баҳолаш ва сақланиш шароити ва муддатини ўрганиш» деб номланган тўртинчи бобида биофармацевтик изланишлар *in vivo* усулида олиб борилган тажрибаларда амалга оширилди. Бир марталик корин бўшлиғига гипертоник глюкоза эритмаси юборилиб, ўткир гипергликемия ҳолати

чакрилган каламушларда тажрибани бошланишидан сўнг 60-чи, 90-чи ва 120-чи дақиқаларида каламушлар думидан қон олинди ва ундаги қанд миқдори ферментатив усулда аниқлаб чиқилди. Олинган натижалар Фишер-Стюдент омилли бўйича вариацион статистик усулда таҳлил қилиб чиқилди ва назорат гуруҳида олинган натижалар билан қиёсий солиштирилди (9-жадвал).

9-жадвал  
Сачратки куруқ экстракти ва нинг гипогликемик хоссасини ўрганиш натижалари

№	Тажриба ўтказилган вақт, дақиқа	Гипогликемик таъсир				Гипогликемик таъсир, %
		Қондаги қанд миқдори				
		Глюкоза юборилгунича, ммол/л	Глюкоза юборилгани-дан сўнг		Гипогликемик таъсир, %	
абс.миқдор ммол/л	%					
Назорат гуруҳи						
1	60					
2	90	3,8±0,5	7,42±0,46	194,7		-
3	120		6,44±0,30	169,5		
			4,47±0,37	123,6		
Сачратки куруқ экстракти эритмасини 25 мг/кг ҳисобида олган тажриба гуруҳи						
1	60		5,98±0,42	125,4	20,3	
2	90	3,6±0,6	5,36±0,38	141,0	28,5	
3	120		4,08±0,29	123,3	18,0	
Сачратки куруқ экстракти эритмасини 50 мг/кг ҳисобида олган тажриба гуруҳи						
1	60		4,67±0,37	127,4	23,6	
2	90	3,8±0,9	6,10±0,52	160,5	34,5	
3	120		5,40±0,37	124,3	20,1	
«Панталфит 6» БФҚ йиғмаси брикетидан дамлама 50 мг/кг ҳисобида олган тажриба гуруҳи						
1	60		5,89±0,36	132,1	31,2	
2	90	3,8±0,25	5,44±0,36	151,9	35,1	
3	120		4,35±0,21	114,5	25,7	
“Antidiabet” капсула шаклидаги БФҚ суспензияси 50 мг/кг ҳисобида олган тажриба гуруҳи						
1	60		4,91±0,32	135,9	32,1	
2	90	3,8±0,25	4,55±0,35	151,8	38,2	
3	120		4,25±0,29	125,8	27,7	

Назорат гуруҳига нисбатан математик аниқлик даражаси,  $P < 0,05$ .

Ўрганилаётган 50 мг/кг ҳисобида сачратки куруқ экстракти эритмасини ва “Antidiabet” капсула шаклидаги БФҚ олган ўткир гипергликемия ҳолатидаги тажриба гуруҳи ҳайвонлар қонидаги қанд миқдорини 60-90-120 дақиқалардабир меъёрда пасайтириши ўрганилди, шунингдек «Панталфит 6» БФҚ (АЛФИТ, Фарм. Завод “Гален”, Барнаул ш. Россия Федерацияси) каби тиббиёт амалиётида қўлланилаётган препарат таъсирини қилиши миқдори

исботланди. “Antidiabet” капсула шаклдаги БФҚ нинг таъсири тажрибанинг 90 дақиқасида 49,2% ташкил этди.

Сачратки куруқ экстракти, капсулалари ва “Antidiabet” капсула шаклидаги БФҚнинг табиий шароитда – хона хароратида 2 йил мобайнида сақланиши ва сифат кўрсаткичлари сезиларли даражада ўзгармаганлиги ўрганилди.

#### ХУЛОСА

1. Биринчи марта сачратки илдизи ва ер устки қисмидан куруқ экстракт технологияси ишлаб чиқилди. Олиб борилган тажрибаларда сачратки ўсимлиги куруқ экстрактини олиш технологияси тажрибаларни математик режалаштириш усулидан фойдаланган ҳолда тавсия этилди.

2. Оддий сачратки ўсимлигидан олинган куруқ экстракт таркибидаги таъсир этувчи модда микдори бўйича сифат меъёрлари белгиланди. Олинган оддий сачратки ўсимлиги куруқ экстрактининг технологик хоссаларини ўрганиш ҳамда тажрибаларни математик моделлаштириш натижасида капсула таркиби ва технологияси тавсия этилди.

3. Олинган капсулаларда асосий терапевтик таъсирни таъминловчи полисахаридлар микдорини гравиметрик усулда аниқлаш таклиф этилди.

4. Олиб борилган биофармацевтик *in vivo* тажрибаларда оддий сачратки ўсимлигининг куруқ экстракти ва капсула дори шакли ҳамда “Antidiabet” БФҚ капсулаларнинг ўткир гипергликемия чакирилган ҳайвонларда гипогликемик ҳолати «Панталфит 6» БФҚ (АЛФИТ, “Гален” Фарм. завод, Барнаул ш., Россия Федерацияси) препаратига нисбатан қиёсий ўрганилди. Бунда препаратларнинг биологик самарадорлиги 50 мг/кг микдорда перорал берилганида аниқ гипогликемик хоссаси белгиланди.

5. “Antidiabet” БФҚ капсулалари таркиби ишлаб чиқилди ва «GOLD RAY PHARMACEUTICALS» МЧЖ корхонасида синовдан ўтказилди. «Antidiabet» йиғмаси асосида тайёрланган капсула шаклидаги БФҚга Техник стандарт «Ўзстандарт» агентлиги томонидан (Ts 26140431-001:2019) ва Технологик йўриқнома Ўзбекистон республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 26140431-001:2019).

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 27.06.2017. FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ  
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ЖАЛИЛОВ УТКИРБЕК МАМАРАҲИМОВИЧ

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА И КАПСУЛ  
ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (*CICHORIUM INTYBUS L.*)

15.00.01 – технология лекарств

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ НАУКАМ

Ташкент -2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В.2018.1.PhD/Far25.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

**Научный руководитель:** Қамбаров Хусан Жахангирович  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Тўхтаев Ҳаким Раҳманович  
доктор фармацевтических наук, профессор

Сотимов Гайрат Бахтиярович  
доктор технических наук, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:** Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт имени А. Султонова

Защита диссертации состоится «15» 12 2019 г в 12<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSC.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 12) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «12» 12 2019 года  
(Ресстр протокола № 10 от «12» 12 2019 года)



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

**Ё. С. Кариева**  
Ученый секретарь научного совета  
по присуждению ученых степеней,  
д.ф.н., профессор

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2019 году в мире насчитывается более 425 миллионов пациентов с диабетом II типа. По прогнозам к 2040 году количество больных диабетом достигнет 642 миллионов<sup>1</sup>. Профилактика и лечение данного заболевания, обеспечение населения качественными, безвредными, отечественными лекарственными средствами и биологически активными веществами, разработанными из местного сырья, имеют большое значение.

В мире проводятся научные исследования по разработке технологии получения экстрактов различной консистенции из местного лекарственного растительного сырья, разработке на их основе различных лекарственных форм, определению качественных и количественных параметров. В связи с этим необходимо разработать технологию получения экстрактов из местных лекарственных растений с использованием современного оборудования, изучить факторы, влияющие на экстракцию биологически активных веществ, разработать лекарственные формы на основе этих экстрактов и установить сроки их годности.

В нашей республике особое внимание уделяется расширению ассортимента качественных и экономически выгодных препаратов за счет производства лекарственных средств и биологически активных добавок из лекарственных растений. В четвертой главе Стратегии действий на 2017–2021 годы изложены основные задачи «по дальнейшему ускоренному развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений недорогими, эффективными и высококачественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»<sup>2</sup>. В связи с этим важное значение приобретает дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, подбора состава и разработки технологий экспорто-ориентированных биологически активных добавок и лекарственных средств.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 23 января 2018 года № ПП-3489 «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и импорта лекарственных средств и изделий медицинского назначения», от 14 февраля 2018 года № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускорению развития фармацевтической промышленности», от 12 октября 2018 года № ПП-3968 «О мерах по упорядочению сферы народной медицины в Республики

<sup>1</sup> Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

Узбекистан», от 19 апреля 2019 года ПП-4295 «Об утверждении Национальной программы совершенствования оказания эндокринологической помощи населению Республики Узбекистан на 2019-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** При получении сухих экстрактов из растения цикория, использованного в диссертационных исследованиях, разработке таблетированной лекарственной формы особое место занимают научные работы Х.М.Комилова, Д.Ю.Адилбековой и Ж.А.Адилбекова. Гипогликемическое и мочегонное свойства настоя из надземной части и корня растения цикория изучены З.Т. Файзиевой и З.Ю. Усмановой.

В мировой практике значимы научные исследования по изучению биологически активных веществ цикория обыкновенного, проведенные следующими учеными: Л. Долис, О.Л. Сайбел Т.Д. Dargaea, Н.Б. Фадеев, И.Шормуллер, С.Б. Рис, Дж. Б. Харборн, Яворский О.И., Роговская Л.Ю.

В данной диссертационной работе проведены исследования по разработке сухих экстрактов и капсул из корней и надземной части цикория обыкновенного, а также разработке высококачественных гипогликемических свойств технологии БФП и определению стандартов качества, изучению фармакологических свойств и их эффективности.

**Связь темы диссертационного исследования научно-исследовательскими работами научно - исследовательского учреждения.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка новых усовершенствованных технологий внедренных в практику генерических лекарственных средств», а также согласно плану научно-исследовательских работ АТСС 34,5 по теме «Разработка и стандартизация технологии пероральных и аппликационных лекарственных средств противовоспалительного, антидиабетического, диуретического и кровоостанавливающего действия на основе коконов шелкопряда, листьев тутовника, листьев стевии, надземной части и корня цикория обыкновенного».

**Целью исследования** является разработка технологии сухого экстракта из корней и надземной части местного растения цикория обыкновенного, а также разработка состава и технологии БАД в виде капсул гипогликемического действия из сбора «Antidiabet».

**Задачи исследования:**

разработка технологии сухого экстракта из корней и надземной части цикория обыкновенного;

изучение факторов, влияющих на высвобождение БАВ из сырья цикория обыкновенного: степень измельчения сырья, условия и

продолжительность экстракции, вид и количество экстракции, условия сушки экстракта и т. д. На основании полученных результатов проведен выбор процесса экстракции с использованием математического планирования эксперимента.

разработка состава и технологии БАД в капсулах на основе изучения физико-химических и технологических свойств сухого экстракта цикория обыкновенного.

стандартизация БАВ в сухом экстракте и форме капсул цикория обыкновенного.

сравнительное изучение гипогликемических свойств БАД в сухом экстракте цикория обыкновенного и капсулы.

подбор оборудования из различных упаковочных материалов для подачи сухих веществ, экстрактов и капсул из БПР.

изучить условия и сроки хранения БАД в сухих экстрактах и капсулах цикория обыкновенного.

развитие гипогликемических свойств и разработка структуры и технологии БАД в форме капсул «Antidiabet».

внедрение капсульной технологии на основе сборки «Antidiabet» в производственных условиях.

В качестве **объектов исследования** использованы корни и надземная часть цикория обыкновенного, собранные в августе-сентябре месяце текущего года в Бостанлыкском районе. Следующие лекарственные растения, вошедшие в состав капсул «Antidiabet»: листья шелковицы белой, корни солодки голой, листья шалфея лекарственного, трава и корни цикория обыкновенного, листья стевии, а также химический состав, содержащихся в них биологически активных веществ и их гипогликемические свойства.

**Предметом исследования** является разработка сухого экстракта и капсул цикория обыкновенного, технология БАД в форме капсул из сбора «Antidiabet», разработка методов качественного и количественного анализа, а также подготовка соответствующих нормативных документов.

**Методы исследования.** В исследования были использованы современные физические (гравиметрический), физико-химические (спектрофотометрический) и технологические, биофармацевтические, фармакологические методы анализа, с использованием компьютерной программы статистической обработки результатов исследований.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые на основе местного растительного сырья – травы и корней солодки обыкновенной технология сухого экстракта, содержащий комплекс биологически активных веществ, обладающих гипогликемическим и диуретическим действием, и проведена оценка его качества;

разработан научно обоснованный состав и технология капсул сухого экстракта цикория обыкновенного;

впервые на основе сбора «Antidiabet» разработан научно обоснованный состав и технология БАД в форме капсул, разработаны методы качественной и количественной оценки;

проведены методы оценки сухого экстракта цикория обыкновенного, капсул из сухого экстракта цикория, капсул «Antidiabet», было определено в них количественное содержание инулина.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

определены условия хранения и сроки годности сухого экстракта цикория обыкновенного, капсул, полученных из него, и капсул «Antidiabet»; в опытах *in vivo* были изучены гипогликемические свойства сухого экстракта цикория обыкновенного и капсул, полученных из нее и капсул «Antidiabet».

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

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования обусловлена разработкой оптимальной технологии безотходного производства сухого экстракта цикория обыкновенного, обладающего гипогликемическим и диуретическим действием, и разработка на его основе состава и технологии капсулированной лекарственной формы.

Практическая значимость исследований заключается в совместной с ООО «GOLD RAY PHARMACEUTICALS» разработке и утверждении нормативных документов на капсулы «Antidiabet», которая позволит расширить ассортимент импортозамещающих препаратов.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов по разработке сухого экстракта и капсул цикория обыкновенного (*Cichorium Inthybus L.*) было проведено следующее:

получен Патент на изобретение РУз IAP05980 от 20.09.2019 «Способ получения сухого экстракта цикория обыкновенного, обладающего антидиабетической активностью». В результате появилась возможность производства и импорт замещения противодиабетического препарата;

на БАД «Antidiabet» в форме капсул утверждены агентством «Узстандарт» стандарт предприятия (Ts 26140431-001:2019) и Технологическая инструкция (ТИ 26140431-001:2019), утверждённая Республиканским центром государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. В результате была получена возможность производства биологически активной добавки лечебно-профилактического действия

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования обсуждены на 6 международных и 1 республиканской научно-практической конференции.

**Опубликованность результатов исследования.** По результатам исследований настоящей диссертационной работы опубликовано 12 научных работ. Из них 4 статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов

на соискание ученой степени доктора философских наук (PhD), 3 в отечественных и 1 в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 109 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации под названием «**К вопросам технологии производства препаратов на основе лекарственных растений, обладающих гипогликемическим действием**» приводится литературный обзор научных работ о лекарственных растениях, в частности, об инулин содержащих растениях и сведения о лекарственных препаратах из растительного сырья, применяемых для профилактики и лечения сахарного диабета. В обзоре приведены сведения о процессе экстракции и факторах, влияющих на этот процесс, также рассмотрены современные вопросы, касающиеся капсулированных препаратов на основе лекарственного растительного сырья. Показана актуальность и практическая значимость гипогликемических комплексов на основе местного растительного сырья, в частности, значимость лекарственных средств, полученных из сырья цикория обыкновенного.

Во второй главе диссертации «**Сырье, отобранное для исследований и методы оценки качества лекарственных средств**» приведены характеристики подобранных основных и вспомогательных материалов, обоснованы методы анализа, сведения об использованном оборудовании и инструментах. В исследованиях кроме методов Государственной Фармакопеи, использованы такие физико-химические методы, как спектрофотометрия, гравиметрия и др.

На предварительных этапах исследований были изучены параметры, влияющие на выделение биологически активных веществ из сырья – корней и надземной части солодки обыкновенной. В первоначальных исследованиях из сырья цикория обыкновенного проводились спиртоводные экстракции горячим и холодными методами. Процесс экстрагирования проводили методом дробной мацерации-циркуляции при различных режимах экстрагирования и были сравнительно изучены числовые показатели, полученных вытяжек. Определение гидромодуля и оптимальных показателей процесса экстракции проводили эмпирическим путём по выходу сухого остатка. После отгона спирта из водно-спиртовых вытяжек, остаток выпаривали на водяной бане и сгусток сушили в сушильном шкафу при

температуре 40-50 °С до постоянной массы.

В последующих исследованиях в целях подбора научно обоснованного технологического процесса и для оптимизации процесса экстракции, а также для сокращения количества экспериментов и ошибок был использован метод математического моделирования – метод четырёх факторного несимметричного дробного плана латинского параллелепипеда первого порядка. Здесь были выбраны следующие факторы, непосредственно оказывающие влияние на процесс экстракции: А – соотношение сырья и экстрагента; В – степень измельченности сырья, мм; С – время экстракции, час; D – температура, градус Цельсий. В качестве параметров оптимизации были выбраны следующие показатели: Y' – выделение экстрактивных веществ, %; Y'' – количество полисахаридов, %; Y''' – гипогликемическое свойство, %. Гипогликемическую активность сухих экстрактов цикория обыкновенного, полученных в различных режимах экстракции, изучали на моделях экспериментально вызванных острой гипергликемией лабораторных крысах. Изученные показатели и их степени приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Факторы и степени, влияющие на процесс получения сухого экстракта цикория обыкновенного**

Соотношение сырья и экстрагента	Степень измельченности сырья, мм	Общее время экстракции, час	Температура, градус Цельсий
a <sub>1</sub> – 1:8	b <sub>1</sub> – 1	c <sub>3</sub> – 3	d <sub>1</sub> – 85±5
a <sub>2</sub> – 1:10	b <sub>2</sub> – 2	c <sub>2</sub> – 2	d <sub>2</sub> – 25±5
a <sub>3</sub> – 1:12	b <sub>3</sub> – 3	c <sub>1</sub> – 1	

Танлаб олинган омилларнинг ахамиятлиги баҳолаш режалаштириш матрицаси белгилаб берган шароитда 18 та тажрибалар ўтказилди ва экстракция жараёни мўътадиллаштирилди, натижалар 2- жадвалда келтирилган.

Результаты исследований были подвергнуты дисперсионному анализу и однородность дисперсии была оценена по критерию Фишера. Были сравнительно изучены результаты дисперсионного анализа и значения критерия Фишера (табличные данные), при этом  $F_{\text{эсп.}} < F_{\text{табл.}}$

**2-жадвал**

**Матрица планирования эксперимента и результаты оценки качества сухого экстракта цикория обыкновенного**

Номер опыта	А	В	С	D	Критерии оптимизации			
					Y'	Y''	Y'''	L
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	22,52	53,3	37±1,7	4
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	13,28	44,6	35±1,9	2
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	12,92	45,3	28±1,6	2
4	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	20,35	50,4	32±1,7	3
5	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	20,48	52,7	32±1,3	3

6	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	14,26	44,8	29±1,2	2
7	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	14,67	42,8	29±1,5	2
8	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	10,22	30,3	26±1,3	1
9	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	14,38	45,3	29±1,5	2
10	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	14,44	46,7	29±1,8	2
11	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	14,65	44,2	29±1,9	2
12	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	9,86	27,8	26±1,7	1
13	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	9,97	31,4	26±1,1	1
14	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	8,32	20,5	24±1,9	0
15	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	9,45	32,4	27±1,2	1
16	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	14,15	43,5	28±1,9	2
17	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	8,66	19,9	26±1,7	0
18	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	8,64	20,7	25±1,4	0

Было доказано, что выбранная модель однородна и процесс экстракции полисахаридов из сырья цикория обыкновенного произведена правильно и полно, также было доказано, что выбранные параметры не оказали отрицательного влияния на процесс экстракции. С целью оптимизации процесса получения сухого экстракта цикория обыкновенного была составлена турнирная таблица предпочтений и выбраны результаты опытов - лидеров (L), были рассчитаны предпочтения для каждой степени факторов, причём результаты-предпочтения оценивались как – 1, а отрицательные результаты – 0, были определены следующие «Лидеры» (L): a<sub>1</sub>>a<sub>2</sub>>a<sub>3</sub>, b<sub>1</sub>>b<sub>2</sub>>b<sub>3</sub>, c<sub>3</sub>>c<sub>2</sub>>c<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>>d<sub>2</sub>. Здесь были изучены все степени факторов, оказывающее оптимизирующее действие на процесс экстракции и выбран «Лидер» (L), набравший наибольшее количество очков. Была доказана адекватность этих результатов линейной математической модели, а другие влияющие факторы были решено считать не имеющими большого значения для процесса экстракции. Учитывая результаты турнирной таблицы (Таблица 3, L), наиболее оптимальным результатом был признан опыт под номером 1.

Технологический процесс: оптимальная измельченность сырья не более 2 мм; для предварительного замачивания сырья цикория обыкновенного был использован 70% этиловый спирт и время замачивания установлено 3 часа, при этом оптимальное соотношение сырья и спирта 1:4; далее для смыва минеральных солей, малых и средних олигосахаридов, а также простых сахаров была использована холодная вода очищенная (25-30° С) в соотношении 1:3. Далее проводили экстракцию горячей водой (85±5° С) в течении 60 минут (в соотношении 1:8) и 30 минут (в соотношении 1:4). Извлечения объединяли и отстаивали в течении 3 суток в прохладном месте, затем вытяжки фильтровали и выпаривали при температуре 60±5° С на водяной бане, полученный сгусток сушили при температуре 50±2° С в сушильном шкафу до остаточной влажности 4,3±0,5%.

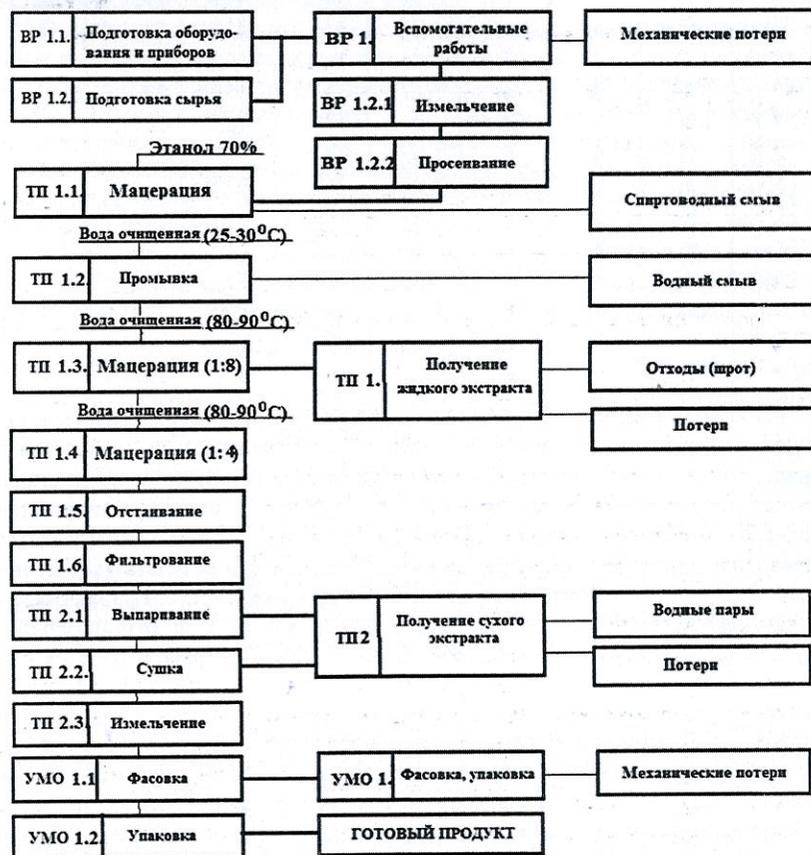


Рисунок 1. Схема технологического процесса получения сухого экстракта цикория обыкновенного

В последующих исследованиях были изучены физико-механические показатели сухого экстракта цикория обыкновенного: внешний вид – мелкодисперсный гигроскопический порошок от светло- до темно-коричневого цвета, со своеобразным приятным запахом и сладковато-горьким вкусом. Числовые показатели сухого экстракта цикория обыкновенного и результаты определения количественного содержания полисахаридов, проведенного гравиметрическим методом приведены в таблице 4. При этом количественное содержание полисахаридов в сухом экстракте цикория обыкновенного должно быть не менее  $40 \pm 1,2\%$ .

Таблица 4  
Результаты изучения числовых показателей сухого экстракта цикория обыкновенного

№	Показатель рН	Остаточная влажность, % не более 5%	Содержание тяжёлых металлов, % не более 0,01%	Количественное содержание полисахаридов, не менее $40 \pm 1,2\%$
1.	4,5	3,07	0,002	$47,6 \pm 2,31$
2.	4,9	3,08	0,001	$46,1 \pm 2,86$
3.	4,0	3,09	0,003	$46,7 \pm 1,63$
4.	4,3	3,09	0,005	$45,4 \pm 1,67$
5.	5,0	3,09	0,005	$45,8 \pm 0,157$

Порошок сухого экстракта цикория обыкновенного обладает непозитивными технологическими характеристиками: высокая остаточная влажность  $6,8 \pm 0,6\%$ ; относительно низкая насыпная масса -  $280,0 \pm 2,07 \text{ кг/м}^3$ , неудовлетворительная сыпучесть -  $1,2 \pm 0,83 \cdot 10^{-3} \text{ кг/с}$ , высокая прессуемость -  $90,0 \pm 5,0 \text{ Н}$  и коэффициент уплотнения -  $3,8 \pm 1,2$ . Из полученных результатов видно, что для капсулирования сухого экстракта цикория обыкновенного необходимо использовать дополнительные вспомогательные вещества и провести грануляцию (Таблица 7).

С целью подбора состава и технологии капсул сухого экстракта цикория обыкновенного проводили математическое планирование эксперимента – латинские квадраты  $4 \times 4$ . Использование настоящего метода позволило значительно сократить количество неверных опытов, а также позволило оптимизировать влияние различных параметров на критерии оценки качества готовых капсул. При проведении опытов в качестве параметров оптимизации были выбраны следующие критерии:  $Y_1$ -сыпучесть ( $10^{-3} \text{ кг/с}$ );  $Y_2$ -насыпная масса ( $\text{кг/м}^3$ );  $Y_3$ -распадаемость (минуты);  $Y_4$ -угол естественного откоса ( $^\circ$ ), влияющие на качественные показатели капсулируемой массы (Таблица 5). Для оптимизации капсул сухого экстракта цикория обыкновенного в качестве критериев оптимизации были выбраны влияние вспомогательных веществ на числа степеней свободы в соответствии с критериями Фишера. Оценку влияния выбранных факторов А, В, С и D на критерии оптимизации проводили по результатам дисперсионного анализа. По результатам дисперсионного анализа было выявлено, что вид вспомогательных веществ, выбранный для приготовления капсулируемой массы сухого экстракта цикория обыкновенного не оказывает существенного влияния на качество капсулируемой массы и качество капсул ( $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$ ), т.е.  $F_{0,05} = 4,8$ ,  $F_{\text{факт}} < F_{\text{табл}}$ . Если при взаимодействии  $F_{\text{табл}} < F_{\text{факт}}$ , тогда выбранная линейная модель считается адекватной для анализа и можно проверить значимость основных факторов.

**Таблица 5**  
**Факторы влияющие на критерии оптимизации капсул сухого экстракта цикория обыкновенного**

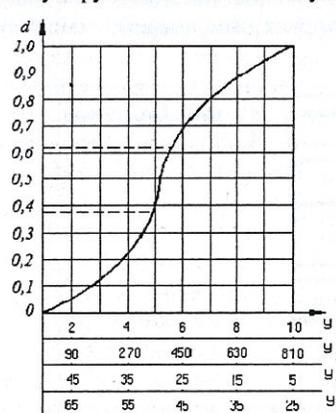
Наименование продукта	Факторы			
	А- наполнители	В – скользящие	С- разрыхлители	Д- связывающие
Вспомогательные вещества, входящие в состав капсулируемой массы сухого экстракта цикория обыкновенного	a <sub>1</sub> - сахараза	b <sub>1</sub> - кальция стеарат	c <sub>1</sub> - МКЦ	d <sub>1</sub> - вода очищенная
	a <sub>2</sub> -декстрин	b <sub>2</sub> - аэросил	c <sub>2</sub> - высушенный крахмал	d <sub>2</sub> - 5% крахмальный клейстер
	a <sub>3</sub> - МКЦ «Пахта целлюлозаси»	b <sub>3</sub> - тальк	c <sub>3</sub> -КМЦ	d <sub>3</sub> - этанол 96%
	a <sub>4</sub> - лактоза	b <sub>4</sub> - ПЭО-400	c <sub>4</sub> -Na-КМЦ	d <sub>4</sub> -2% гель МКЦ

Подбор вспомогательных веществ для капсулируемой массы сухого экстракта цикория обыкновенного проводили с помощью результатов обобщённой функции желательности (D) и приведённых критериев оптимизации (таблица 6).

**Таблица 6**  
**Матрица математического планирования и результаты оценки качества капсул сухого экстракта цикория обыкновенного**

Номер опыта	Факторы				Критерии оптимизации				D
	A	B	C	D	Y <sub>1</sub> , 10 <sup>-3</sup> кг/с	Y <sub>2</sub> , кг/м <sup>3</sup>	Y <sub>3</sub> , минуты	Y <sub>4</sub> <sup>0</sup> , градус	
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	4,3	371	26	41	0,49
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	4,1	352	29	43	0,41
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	4,8	419	22	34	0,64
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	3,9	329	31	46	0,37
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	3,9	330	31	46	0,37
6	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	4,1	351	29	43	0,41
7	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	4,6	402	24	36	0,58
8	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	3,7	310	33	48	0,30
9	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	5,3	470	15	30	0,75
10	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	4,6	401	24	36	0,58
11	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	4,9	432	21	33	0,65
12	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	4,5	390	25	38	0,55
13	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	4,2	359	28	42	0,46
14	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	5,0	441	19	32	0,67
15	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	4,3	370	26	41	0,49
16	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	4,6	399	24	36	0,58

Согласно матрице планирования экспериментов проводили 16 экспериментов и по итогам анализа результатов функции желательности вспомогательные вещества, использованные для приготовления капсулируемой массы сухого экстракта цикория обыкновенного



расположились в следующий ряд желательности: наполнители – a<sub>3</sub> (2,27) > a<sub>4</sub> (2,02) > a<sub>1</sub> (1,72) > a<sub>2</sub> (1,61); скользящие – b<sub>1</sub> (2,09) > b<sub>2</sub> (2,06) > b<sub>3</sub> (1,88) > b<sub>4</sub> (1,54); разрыхлители – c<sub>2</sub> (2,21) > c<sub>1</sub> (1,94) > c<sub>3</sub> (1,88) > c<sub>4</sub> (1,54); связывающие – d<sub>3</sub> (2,21) > d<sub>1</sub> (1,92) > d<sub>2</sub> (1,85) > d<sub>4</sub> (1,59).

Для обобщения критериев оптимизации была использована шкала функции желательности Харрингтона (рисунок 2).

**Рисунок 2. Шкала функции желательности**

При этом свойство функции желательности d(x) меняется от 0 до 1, при этом d<sub>i</sub> ≈ 0, если здесь не указанный в опытах результат i, то d<sub>i</sub> ≈ 1 — самый высокий результат. При этом были выбраны самые оптимальные вспомогательные вещества для капсулируемой массы сухого экстракта цикория обыкновенного: МКЦ «Пахта целлюлозаси» (наполнитель – a<sub>3</sub>); кальция стеарат (скользящее – b<sub>1</sub>); высушенный до 3% влажности картофельный крахмал (разрыхляющее – c<sub>2</sub>); 96% этиловый спирт (связывающее – d<sub>3</sub>). В результате проведения математического планирования экспериментов, был разработан состав капсулируемой массы сухого экстракта цикория обыкновенного:

- Сухой экстракт цикория обыкновенного 0,30
- МКЦ «Пахта целлюлозаси» 0,135
- Высушенный крахмал (с 3% остаточной влагой) 0,06
- Кальция стеарат 0,005
- Этиловый спирт 96% до оптимальной влажности
- Средняя масса одной капсулы 0,500 г

Технология: сухой экстракт цикория обыкновенного измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 150 и смешивали с предварительно измельчёнными и просеянными МКЦ «Пахта целлюлозаси» и высушенный картофельный крахмал с 3% остаточной влажностью, смесь тщательно перемешивали и увлажняли 96% этиловым спиртом до оптимальной влажности. Образовавшуюся массу просеивали через сито с диаметром отверстий 2500 мкм и сушили в сушильном шкафу HS 62 А при температуре 40-50 °С. Далее высушенную массу пропускали через гранулятор с диаметром отверстий 1000 мкм. Готовые гранулы опудривали

кальция стеаратом, предварительно пропущенным через сито с диаметром отверстий 100 мкм (рисунок 3). Были изучены технологические свойства капсулируемой массы сухого экстракта цикория обыкновенного (таблица 7). Полученные результаты положительные. Полученная капсулируемая масса была заполнена в капсулы №1 при помощи капсула наполняющей машинки MF 30.

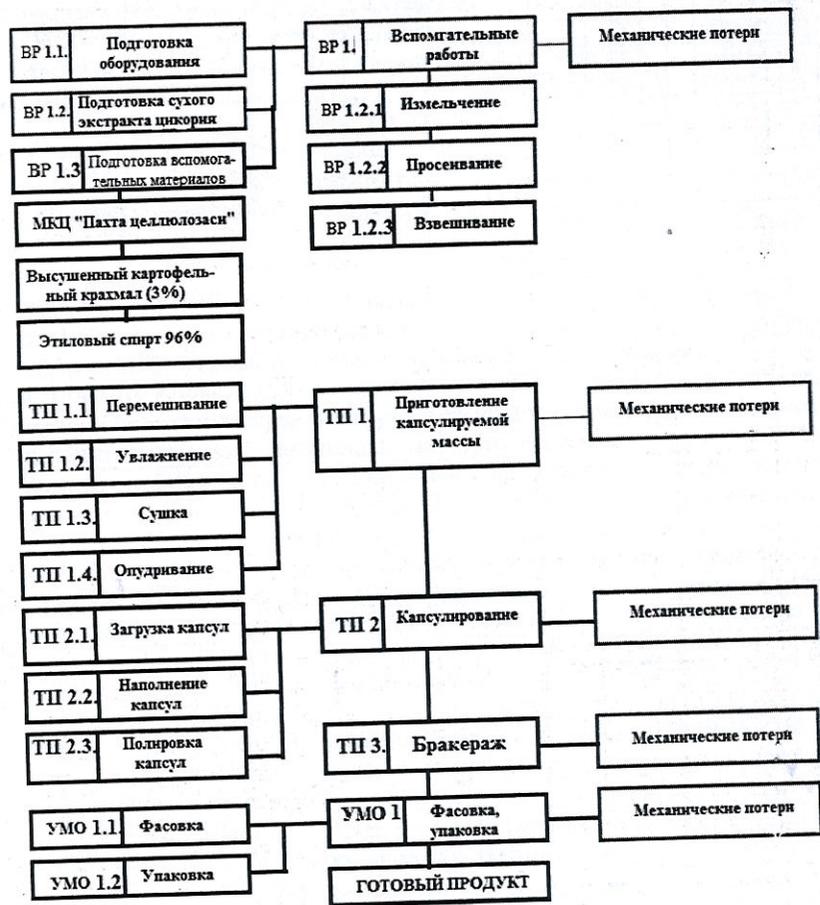


Рисунок 3. Схема технологического процесса капсул сухого экстракта цикория обыкновенного

Таблица 7

Изучение физико-механических показателей сухого экстракта, капсулируемой массы и капсул цикория обыкновенного

№	Изученные показатели	Единица измерения	Олинган натижалар	
			Сухой экстракт	Капсулируемая масса
1.	Внешний вид		Полидисперсный гигроскопический порошок тёмно коричневого цвета, со своеобразным запахом и горьким вкусом	Гранулы коричневого цвета с белыми вкраплениями, со своеобразным запахом и горьким вкусом
2.	Фракционный состав:	Мкм, %		
	+2500		2,3	-
	-2500+1000		2,2	0,03
	-1000+ 500		22,9	24,14
	- 500+ 250		13,4	25,40
	- 250+ 150		12,6	38,35
	- 150+125		35,4	10,80
	- 125		11,2	1,28
3.	Пикнометрическая плотность	кг/м <sup>3</sup>	1169,0±1,75	12450±2,63
4.	Насыпная масса	кг/м <sup>3</sup>	280,0±2,07	470,0±2,07
5.	Относительная плотность	%	23,95±2,34	32,50±2,14
6.	Сыпучесть	10 <sup>-3</sup> кг/с	1,2±0,83	5,25±1,34
7.	Угол естественного откоса	градус	68,5±1,2	28,5±1,22
8.	Прессуемость	Н	90,0±5,0	50,0±5,0
9.	Коэффициент уплотнения		3,8±1,2	2,16±1,32
10.	Остаточная влажность	%, 70 0С	6,8±0,6	3,0±2,15

11.	Внешний вид капсул			Желатиновые капсулы светло желтого цвета
12.	Средняя масса капсул и отклонение от нее	г, не более ±10%		0,53±0,02
13.	Распадаемость	минуты, не менее 20 минут		16±2,15
14.	Растворимость	Не менее 75% за 45 минут		85±5,0

Третья глава диссертации называется «Разработка технологии БАД «Antidiabet» в форме капсул и оценка качества», в этой главе приведены результаты исследований по разработке технологии и оценке качества капсул «Antidiabet». Для подбора научно-обоснованного состава сбора «Antidiabet», был использован метод экспертных оценок от 1 до 5 (метод А.Я. Кобзаря и О.М. Гриценко, 2002 г.), была проведена оценка фармакотерапевтической активности, а также состава и содержания биологически активных веществ (БАВ) лекарственных растений, используемых в фитотерапии инсулинонезависимой формы (2-типа) сахарного диабета.

Лекарственные растения, входящие в состав сбора «Antidiabet» подбирали по терапевтической эффективности (гипогликемическим показателям, д.м.н., проф. Х.У. Алиева и д.б.н., проф. А.А. Абидов, 2008) и содержанию БАВ в лекарственных растениях методом ранжирования и вычислением индекса желательности: растения регенирующие β-клетки островков Лангерганса поджелудочной желез, вырабатывающие инсулин - 1,0, растения, содержащие бигуанидин -1,0, растения содержащие в большом количестве элементы хром и цинк -1,0, общеукрепляющие адаптогенные растения - 0,2, растения содержащие инулин - 1,5, растения, обладающие диуретическим (мочегонным) действием - 0,3, всего - 5,0.

В ходе исследований был разработан научно обоснованный состав гипогликемического сбора «Antidiabet»: листья шелковицы белой - 5,0; корни и корневища солодки голой - 1,0; листья шалфея лекарственного - 1,0; корни и трава цикория обыкновенного - 1,0; листья стевии - 2,0. Далее из сбора была разработана биологически активная добавка (БАД) «Antidiabet» в форме капсул (БФК) и данная разработка была принята в ООО «GOLD RAY PHARMACEUTICALS» для промышленного освоения и выпуска.

Таблица 8

Состав капсул БАД «Antidiabet»

Наименование растения	Количество в 1 капсуле, г
Листья шелковицы белой	0,25
Листья стевии	0,095
Корни и корневища солодки голой	0,05
Листья шалфея лекарственного	0,05
Корни и трава цикория обыкновенного	0,05
Кальция стеарат	0,005
Средняя масса	0,500

Технологический процесс производства БАД «Antidiabet» в форме капсул состоит из следующих стадий: приготовление сырья, вспомогательных материалов, упаковочных материалов, приготовление капсулируемой массы, капсулирование, фасовка, упаковка (рисунок 4).

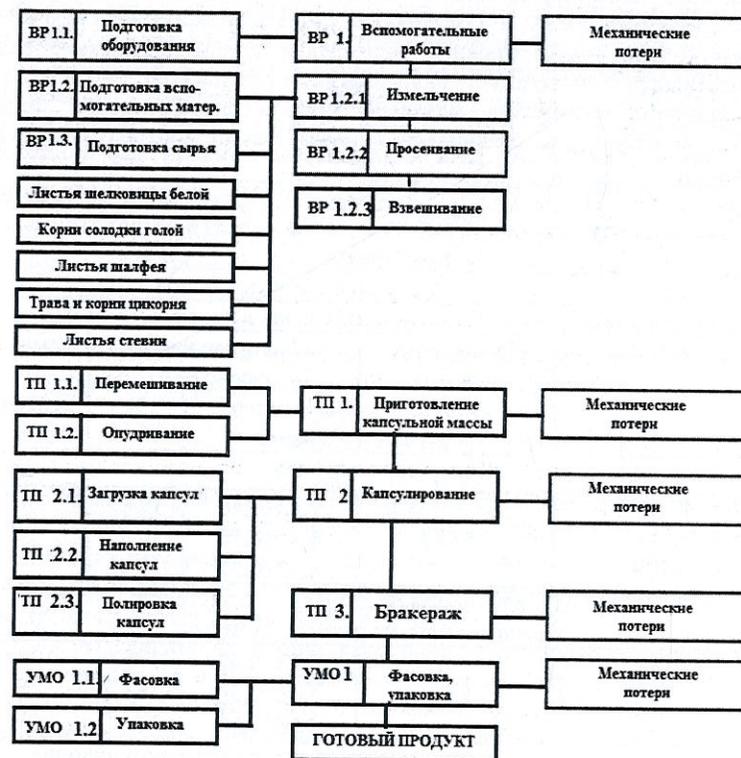


Рисунок 4. Схема технологического процесса капсул «Antidiabet»

Была проведена оценка качества БАД «Antidiabet» в форме капсул по органолептическим показателям: внешний вид – твёрдые желатиновые капсулы, цвет – желтовато белые капсулы, запах – свойственного используемым компонентам, слабый. Физико-химические показатели БАД: массовая доля влаги, не более 10,0%, количество экстрактивных веществ в пересчёте на абсолютно сухое вещество (водный экстракт) не более 20,0%, массовая доля металломагнитных примесей, не более 0,0005 г, распадаемость капсул не более 45 минут, масса одной капсулы 0,5 г, содержание инулина в пересчёте на абсолютно сухое вещество не менее 0,0065±1,26%, содержание инулина в одной капсуле должно быть не менее 0,0050 г.

В четвёртой главе диссертации «Биофармацевтическая оценка сухого экстракта и капсул из сухого экстракта цикория обыкновенного, БАД «Antidiabet» в виде капсул, изучение их условий хранения и срока годности» были проведены биофармацевтические исследования в опытах *in vivo*. У лабораторных крыс вызвали острую гипергликемию путём однократного внутривенного введения гипертонического раствора глюкозы, затем на 60, 90 и 120 минутах от начала эксперимента с хвоста животных брали анализ крови и определяли в нём содержание сахара ферментативным методом. Полученные результаты обрабатывали вариационно-статистическим методом анализа по критерию Фишера-Стюдента и результаты сравнивали с показателями контрольной группы (Таблица 9).

**Таблица 9**  
**Результаты изучения гипогликемических свойств разработанных препаратов**

№	Время наблюдения, минуты	Гипогликемическое действие			Гипогликемическое действие, %
		Содержание сахара в крови			
		До введения глюкозы, ммол/л	После введения глюкозы		
абс.содерж. ммол/л	%				
Контрольная группа					
1	60	3,8±0,5	7,42±0,46	194,7	-
2	90		6,44±0,30	169,5	
3	120		4,47±0,37	123,6	
Опытная группа, получившая раствор сухого экстракта цикория обыкновенного из расчёта 25 мг/кг					
1	60	3,6±0,6	5,98±0,42	125,4	20,3
2	90		5,36±0,38	141,0	28,5
3	120		4,08±0,29	123,3	18,0
Опытная группа, получившая раствор сухого экстракта цикория обыкновенного из расчёта 50 мг/кг					

1	60	3,8±0,9	4,67±0,37	127,4	23,6
2	90		6,10±0,52	160,5	34,5
3	120		5,40±0,37	124,3	20,1
Опытная группа, получившая настой из брикета сбора БАД «Панталфит 6» из расчёта 50 мг/кг					
1	60	3,8±0,25	5,89±0,36	132,1	31,2
2	90		5,44±0,36	151,9	35,1
3	120		4,35±0,21	114,5	25,7
Опытная группа, получившая суспензию капсул БАД «Antidiabet» из расчёта 50 мг/кг					
1	60	3,8±0,25	4,91±0,32	135,9	32,1
2	90		4,55±0,35	151,8	38,2
3	120		4,25±0,29	125,8	27,7

Относительно контроля с точностью,  $P < 0,05$ .

Изучены равномерное гипогликемическое действие раствора сухого экстракта цикория обыкновенного и суспензии из капсул БАД «Antidiabet» из расчёта 50 мг/кг на группу опытных животных на 60-90-120 минутах от начала эксперимента, также было доказана гипогликемическая активность, разработанных препаратов сравнительно БАД «Панталфит 6» (Производитель АЛФИТ, Фарм. Завод «Гален», г. Барнаул, Российская Федерация). Как показали исследования БАД «Antidiabet» в виде капсул оказывает гипогликемическое действие на 90 минуте от начала эксперимента и составляет 49,2%. Рекомендуются препараты по гипогликемическому действию не уступают зарубежному аналогу. При этом биологическая доступность, разработанных препаратов при пероральном применении в дозе 50 мг/кг показал достоверное гипогликемическое действие.

Сухой экстракт и капсулы цикория, БАД «Antidiabet» в виде капсул выдержали испытания при хранении в естественных условиях – в течении 2 лет, при этом качественные показатели заметно не изменились.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые разработан способ получения сухого экстракта из цельного сырья – корней и надземной части цикория обыкновенного. Проведённые исследования по разработке технологии сухого экстракта цикория обыкновенного рекомендованы с использованием метода математического моделирования эксперимента.

2. Были определены нормы качественных показателей действующих веществ сухого экстракта цикория обыкновенного. Были изучены технологические свойства сухого экстракта цикория обыкновенного и методом математического планирования эксперимента были предложены состав и технология капсул на основе полученного сухого экстракта.

3. Был предложен гравиметрический метод количественного

определения содержания основного действующего вещества – полисахаридов, обеспечивающих основное терапевтическое действие разработанных капсул.

4. В биофармацевтических исследованиях *in vivo* были изучены гипогликемические свойства сухого экстракта и капсул цикория обыкновенного и БАД “Antidiabet” в виде капсул на животных, у которых экспериментально была вызвана острая гипергликемия сравнительно БАД «Панталфит б» в форме капсул (АЛФИТ, Фарм. Завод “Гален”, г. Барнаул, Российская Федерация). При этом биологическая доступность, разработанных препаратов при пероральном применении в дозе 50 мг/кг показал достоверное гипогликемическое действие.

5. Технология и состав разработанной БАД “Antidiabet” в виде капсул были успешно апробированы в ООО «GOLD RAY PHARMACEUTICALS». На БАД “Antidiabet” в виде капсул разработаны и утверждены нормативные документы - Технический стандарт (Ts 26140431-001:2019), и зарегистрированы в агентстве «Узстандарт» и Технологическая инструкция (ТИ 26140431-001:2019), утверждённая Республиканским центром государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF  
DOCTOR OF SCIENCE 27.06.2017. FAR.32.01 AT THE TASHKENT  
PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**JALILOV UTKIRBEK MAMARAHIMOVICH**

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR DRY EXTRACT AND  
CAPSULES OF CHICORY ORDINARY (CICHORIUM INTYBUS L.)**

**15.00.01 - Technology of drugs**

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

**Tashkent - 2019**



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

**I бўлим ( I часть, I part )**

1. Жалилов.У.М., Файзуллаева.Н.С., Усманова З.У., УмаралиеваН.Р. Оптимизация технологии сухого экстракта из корней цикория обыкновенного //Фармацевтика журналы.- №1.-2015.- Б.85-89. (15.00.00., №2).
2. Жалилов.У.М., Камбаров Х.Ж., Бекчанов Х.К. Сачратки (Cichorium intybus L.) илдизи курук экстрактининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш //Фармацевтика журналы.- №3.-2018.- Б.84-88 (15.00.00., №2).
3. Jalilov U.M., Kambarov Kh.Dj., Fayzullaeva N.S., Bekchanov Kh.K., Karieva E.S. Optimization of composition and development of technology for capsules of dry extract of Cichorium Intybus L. //International Journal of Pharmaceutical Research.- 2019.-Vol.11.-Issue 4.-P. 619-624 (IF-0,64).
4. Жалилов У.М., Камбаров Х.Ж. Оддий сачратки курук экстрактини ажратиб олиш жараёнларини мўтадиллаштириш //Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-2019.- №4.-С.25-31. (15.00.00., №2).
5. Патент на изобретение РУз ІАР05980 от 20.09.2019. Способ получения сухого экстракта цикория обыкновенного, обладающего антидиабетической активностью//Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги Расмий ахборотномаси.- Тошкент, 2019.- №10 (222).- С.56./Жалилов У.М., Усманова З.У., Файзиева З.Т., Туляганов Р.Т., Файзуллаева Н.С., Камбаров Х.Ж.

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Жалилов У.М., Файзуллаева.Н.С., Умаралиева Н.Р.Технология и оценка качества сухого экстракта из корней цикория обыкновенного // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани (халқаро иштирокда).-Тошкент, 2014. -229-231 б.
7. Жалилов У.М., Янгибаева Ш. Оптимизация технологии сухого экстракта из корней цикория обыкновенного //«Кексаларни эъзоллаш йили»га бағишланган талабалар илмий жамиятининг анъанавий 72-илмий анжумани.-Тошкент, 2015.- Б. 9.
8. Жалилов У.М., Файзуллаева.Н.С., Усманова З.У., Умаралиева Н.Р. Разработка технологии и изучение гипогликемической активности сухого экстракта из корней цикория обыкновенного // Конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных

соединений», посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова.-Ташкент, 2015.- Б.112.

9. Жалилов У.М., Файзуллаева.Н.С., Бекчанов.Х.Қ Разработка состава и изучение сахароснижающей активности гипогликемического сбора // Збирник наукових статей Материали V міжнародной науково-практичної конференції.- Україна, Харків, 2017.- Р.9
- 10.Жалилов У.М. Разработка технологии сухого экстракта из цикория обыкновенного //ЛЕКИ-ЛЮДИНЕ сучасне проблеми фармакотерапії и призначення лікарських засобів. Материали Міжнародної науково-практичної конференції.- Україна, Харків, 2019.-С.12.
- 11.Жалилов.У.М., Файзуллаева.Н.С., Умарова.Ф.А. Тошмухамедова.М.А., Камбаров Х.Ж., Файзиева.З.Т., Усманова З.У. Ибн Сино асарларида келтирилган оддий сачратки ўсимлигидан гипогликемик таъсирга эга дори препаратлари технологиясига доир масалалар /«Абу али Ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар» номли халқаро илмий-амалий конференция материаллари.- Тошкент, 2019. –Б. 18-21.
- 12.Жалилов У.М. Оддий сачратки усимлигидан курук экстракт технологияси ва сифатини баҳолаш //«Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» республика илмий-амалий анжумани материаллари (халқаро иштирокидаги).- Тошкент, 2019.- Б. 331-332.

Автореферат «Фармацевтика» журнали тахририягида тахрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди 12.12.2019 й. Бичими 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Рақамли босма усули. Times гарнитураси. Шартли босма табаги 3.  
Адади 100 нусха. Буюртма № 89.

Гувоҳнома реестр №10-3719.  
“Тошкент кимё-технология институти” босмаҳонасида чоп этилди.  
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.