

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**ЎЗБЕКИСТОН КИМЁ-ФАРМАЦЕВТИКА ИЛМий-ТАДҚИҚОТ
ИНСТИТУТИ**

МИРАКИЛОВА ДИЛФУЗА БОТИРАЛИЕВНА

***ALCEA ROSEA L.* ЎСИМЛИГИ АСОСИДА БАЛҒАМ КЎЧИРУВЧИ
ВА ЯРАГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ
ТЕХНОЛОГИЯСИ**

15.00.01 – дори технологияси

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2018

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Миракилова Дилфуза Ботиралиевна

Alcea rosea ўсимлиги асосида балғам кўчирувчи ва
ярага қарши дори воситалари технологияси 3

Миракилова Дилфуза Ботиралиевна

Технология отхаркивающих и противоязвенных
лекарственных средств на основе Alcea rosea 30

Mirakilova Dilfuza Botiralievna

Technology of expectorant and anti-ulcer medicines
based on Alcea rosea 58

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 62

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ЎЗБЕКИСТОН КИМЁ-ФАРМАЦЕВТИКА ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ
ИНСТИТУТИ**

МИРАКИЛОВА ДИЛФУЗА БОТИРАЛИЕВНА

***ALCEA ROSEA L.* ЎСИМЛИГИ АСОСИДА БАЛҒАМ КЎЧИРУВЧИ
ВА ЯРАГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ
ТЕХНОЛОГИЯСИ**

15.00.01 – дори технологияси

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2018

Фан доктори диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Far3 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот 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 маслаҳатчи:

Азизов Умархон Мухтарович
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Сагдуллаев Баходир Тохирович
техника фанлари доктори

Маматханов Ахмадхон Умарханович
техника фанлари доктори, профессор

Юнусова Холида Маннановна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат __ даги мажлисида бўлиб ўтади.

(Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99 871) 256-37-38; факс: (+99 871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz)

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

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги __ рақамли реестр баённомаси).

И.И. Алимджанов

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

Ё.С. Қариева

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

С.Н. Аминов

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

КИРИШ (Фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда нафас йўллари инфекцион касалликлари ўлимга олиб келувчи сабаблардан бири ҳисобланади. “2015 йилда дунёда бу хасталикдан қарийб 3,2 миллион инсон ҳаётдан кўз юмган. Ошқозон-ичак тракти хасталиклари ҳам юрак-қон томир ва онкологик касалликлардан кейин учинчи ўринни эгаллайди. Сурункали гастритнинг натижаси бўлмиш ошқозон ярасига ер юзи аҳолисининг ҳар ўн бешинчиси чалинган. Ошқозон шиллиқ қаватининг яллиғланишига олиб келадиган *Helicobacter pylori* патоген бактериялари билан зарарланиш катта ёшли беморларнинг 62-94% да қайд этилган.”¹ Бу муаммоларнинг ечими нафас йўллари ва ошқозон ичак тракти касалликларини даволашда қўлланиладиган, хорижий аналоглардан фарқ қилмайдиган дори воситаларини яратиш учун маҳаллий доривор ўсимлик хом ашёларидан фойдаланиш зарур бўлмоқда.

Бугунги кунда жаҳонда юқори нафас йўллари ва ошқозон-ичак тракти касалликларининг комплекс терапиясида қўллаш учун маҳаллий ўсимлик хом ашёлари асосида антибактериал, жароҳатларни тикловчи, регенерацияловчи, иммунитетни оширувчи, тетиклаштирувчи ҳамда спазмолитик таъсирли безарар замонавий дори воситаларини яратиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада юқори нафас йўллари ва ошқозон ичак тракти яллиғланиш касалликларини даволашда қўлланиладиган ўсимлик хом ашёлари асосида олинган препаратларининг дори шаклларини ишлаб чиқаришни самарали технологиясини яратиш зарур. Фармацевтика саноатини ривожлантиришнинг асосий йўналиши – бу хориждан олиб кирилаётган дори препаратларининг улушини камайтириш ва маҳаллий фармацевтика маҳсулотлари ассортименти ва ишлаб чиқариш ҳажмларини кўпайтириш, рақобатбардошлигини таъминлаш иқтисодий ва социал муаммоларни ечишда муҳим ўрин тутмоқда.

Мамлакатимизда амалга оширилаётган ислоҳотлар жараёнида фармацевтика саноатини ривожлантириш, аҳоли ва даволаш муассасаларини сифатли, хавфсиз ва арзон дори-дармонлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг ижтимоий соҳа йўналишида “фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш”² юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, “Зомин-фарм”, “Паркент-фарм”, “Сирдарё-фарм”, “Косонсой-фарм”, “Бўстонлик-фарм”, “Нукус-фарм” каби эркин иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарининг ташкил этилиши, ушбу соҳани ривожлантиришнинг

¹ Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг ахборот бюллетени. 2015/2

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси туғрисида”ги ПФ-4947-сон фармони

устувор йўналишлари сифатида катта аҳамият касб этади. Аҳолини биосамарадор дори препаратлари билан таъминлаш, маҳаллий хом ашё ресурсларидан янги, юқори таъсирли дори воситаларини яратиш илмий амалий масалалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги фармони, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон “Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ва 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон “Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарорларида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи¹. Доривор ўсимликлар асосида олинган дори воситаларини ишлаб чиқаришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Ратгерс университети, Иллинойс университети (АҚШ, Нью Джерси, Урбана-Шампейн), Марбург университети (Германия), Копенгаген фармацевтика университети (Дания), Кинки университети (Япония, Осака), Мазандарон тиббиёт фанлари университети, анъанавий ва комплементар тиббиёт илмий-тадқиқот маркази (Эрон, Сари), шунингдек Курск тиббиёт университети, Санкт-Петербург Давлат кимё-фармацевтика университети, Россия доривор ва хушбўй ўсимликлар илмий-тадқиқот институти, Перм Давлат фармацевтика академияси (Россия), Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Доривор ўсимликлар хом ашёси асосида дори воситаларини яратиш, тиббиёт амалиётида қўллаш учун биологик самарадорлигини оширишга оид жаҳонда олиб борилган илмий изланишлар натижасида табиий биологик фаол моддаларни излаб топишнинг янги стратегияси ишлаб чиқилган (Ратгерс университети, АҚШ), *Alcea rosea* L. ва гулхайридошлар оиласининг назарий ва амалий жиҳатдан хоссалари асосланган (Машхад тиббий фанлар Университети, Эрон); баҳмалгул полисахаридлар манбаи сифатида (Курск тиббиёт университети, Россия), ўсимликлар асосида «Глэсон», «Термопсол» номли йўталга қарши кўп компонентли препаратлар ишлаб чиқилган

¹ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи www.ratgers-university.de, www.illinois-university, www.frankfurt-university, www.uni-marburg.de, www.ataumi.edu.tr, www.pb.edu.pl, www.units.it, www.mazandaron-university, www.pharmacy.ku.dk, www.uzkfiti.uz ва бошқа манбалар асосида тайёрланган.

(Россия), балғам кўчирувчи таъсирга эга қиём ва капсула дори шакллариининг технологиялари яратилган.

Дунёда яллиғланиш касалликларини даволаш бўйича жаҳонда қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: таркибида табиий хом ашёлар фитокомплексларини сақловчи балғам кўчирувчи ва турли ички яраларга қарши дори воситаларининг таблетка, капсула ва қиём дори шакллариини яратиш; дори воситаларининг безарарлигини таъминловчи сифат меъёрларини аниқлаш; дори воситаларининг биофармацевтик хусусиятларини мўътадиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Изланувчилар М. Ahmadi, A.K. Rad, Z. Rajaei, M.A.R. Hadjzadeh, N. Mohammadian, Tabasi (Эрон) *Alcea rosea* L. илдизи экстрактини каламушларда этиленгликоль билан чақирилган уролитиазни олдини олувчи ва даволовчи восита сифатида ўрганишган¹.

О.Д. Барнаулов, О.А. Маничева, Н.А. Трухаева, И.С. Кожина, Н.Е. Фокина, И.Л. Дроздоваларнинг илмий ишлари *Alcea rosea* L. ни полисахаридлар манбаи сифатида ўрганишга бағишланган².

Пушти баҳмалгул ўсимлиги асосида дори препаратларни яратишда Ўзбекистонлик олимлар Х.Х. Холматов, С.А. Салихов, Д.А. Рахимов, У.М. Азизов, Х.У. Алиевлар катта ҳисса қўшишган. Улар томонидан пушти баҳмалгулнинг Ўзбекистонда ўсадиган тури хом ашё сифатида ўрганилиб, унинг ривожланиш фазаларига қараб турли қисмларида сувда эрувчан полисахаридларнинг йиғилиши ва уларнинг кимёвий таркиби таҳлил қилинган. Шунингдек, С.А. Салихов ва бошқалар томонидан баҳмалгулнинг қизилмия ўсимлиги билан композициялари ва уларнинг халқ хўжалигида ишлатилиши ўрганилган³.

Ушбу диссертация ишида пушти баҳмалгул ўсимлиги илдизи ва пояси асосида биринчи марта йўталга ва ошқозон ярасига қарши дори препаратлари яратилган, уларни ишлаб чиқариш технологиялари ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган, биофармацевтик ва фармакологик хоссалари ўрганилган ва тиббиёт амалиётида қўлланишининг илмий асослари ёритиб берилган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ П.15-24 «Пушти баҳмалгул ва қизилмия илдизлари куруқ экстрактлари асосида балғам кўчирувчи ва яллиғланишга қарши дори воситасини яратиш» (2003-2005), А-

¹ Ahmadi M., Rad A.K., Rajaei Z., Hadjzadeh M.A.R., Mohammadian N., Tabasi A. *Alcea Rosea* root extract as a preventive and curative agent in ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *Ind. J Pharmacol* 44 (3): 304-307.

² Барнаулов О.Д., Маничева О.А., Кожина И.С., Трухалева Н.А. Фармакологические свойства полисахаридов из стеблей шток-розы розовой // Тез.докл. IX конф. «Изобретательство и рационализация в медицине и мед. промышленности». – Л., 1984. – С.222-224.

³ Салихов С.А. Совмещение солодки в мелиоративной культуре со шток-розой // «Изучение и использование солодки в нар. хозяйстве СССР»: материалы науч. сообщ. 4 Симпоз. Алма-Ата, 1991.1. С. 104-107.

10-005 «Пушти баҳмалгул пояси куруқ экстракти асосида яллиғланиш жараёнларини даволовчи дори воситасини яратиш» (2006-2008), ИТД-12-008 «Пушти баҳмалгул пояси ва қизилмия илдизи куруқ экстрактлари асосида ярага қарши дори воситасини яратиш ва технологиясини ишлаб чиқиш» (2009-2011), А-11-005 «Маҳаллий хом ашёлар асосида балғам кўчирувчи қиёмни яратиш ва технологиясини ишлаб чиқиш» (2012-2014), А-11-007 «Яллиғланишга қарши ва балғам кўчирувчи «Глицирозин» препаратининг капсула дори шакли технологиясини ишлаб чиқиш» (2012-2014), И-2016-6-2 «Маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида ошқозон ярасига қарши “Глицирофит” препаратини ишлаб чиқаришни ташкиллаштириш» (2016-2017), ИТД-11 «Маҳаллий, табиий ва синтетик хом ашёлар асосида янги дори воситалари технологияларини ишлаб чиқиш» лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Alcea rosea* L. ўсимлиги асосида балғам кўчирувчи ва ошқозон ярасига қарши таъсирга эга бўлган янги самарадор дори воситалари таркиби ва дори шакллари технологияларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

пушти баҳмалгул пояси ва илдизидан куруқ экстракт олиш технологиясини яратиш, экстракция жараёни ва қуритишнинг асосий технологик параметрларини ўрганиш ва стандартлаш;

тажриба-саноат шароитларида пушти баҳмалгул пояси ва илдизидан куруқ экстракт олиш ва тажриба-саноат регламентларини ишлаб чиқиш;

пушти баҳмалгул пояси ва илдизидан олинган куруқ экстрактларга Вақтинчалик фармакопеея мақолаларини (ВФМ) ишлаб чиқиш;

«Альцеум», «Глицирозин» таблеткалари, «Глицирозин», «Гастрофит», «Глицирофит» капсулалари ва «Пульмостим» қиёмининг илмий асосланган таркибини танлаш, уларни олиш технологияси, сифат назорати ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш ҳамда Корхона фармакопеея мақолаларини яратиш ва технологик регламентларни ишлаб чиқиш;

пушти баҳмалгул асосида олинган дори препаратларини тиббиёт амалиётида қўллаш ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш мақсадида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонасига тақдим қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида пушти баҳмалгул илдизи ва поясидан куруқ экстракт ва тайёр дори шакллари танланган.

Тадқиқотнинг предмети хом ашёнинг биологик фаол моддаларини аниқлаш, пушти баҳмалгул илдизи ва поясидан куруқ экстрактлар ҳамда улар асосида таблетка, капсула ва қиём дори шакллари олиш технологияларини ишлаб чиқиш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда технологик, физик, физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

пушти баҳмалгул илдизи ва поясидан олинган қуруқ экстрактлар асосида «Альцеум» ва «Глицирозин» таблеткалари, «Глицирозин», «Гастрофит» ва «Глицирофит» капсулалари ҳамда «Пульмостим» кўп компонентли қиёми янги дори препаратлари яратилган;

илк бор юқори нафас йўллари яллиғланишида балғам кўчирувчи «Альцеум», «Глицирозин» таблетка ва капсула дори шакллари ҳамда ошқозон-ичак ярасини даволовчи «Гастрофит» ва «Глицирофит» капсула дори шакллари олиш технологиялари ишлаб чиқилган;

илк бор бешта маҳаллий доривор ўсимликлар (пушти баҳмалгул илдизи, қизилмия илдизи, катта зубтурум барги, наъматак меваси ва термопсис ўти) асосида оригинал дори воситаси – «Пульмостим» кўп компонентли қиёмнинг муқобил таркиби танланган ва олиш технологияси ишлаб чиқилган;

пушти баҳмалгул экстрактлари ва улар асосида олинган дори шакллари сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган;

клиник олди фармакологик изланишлар ва клиник тадқиқотлар натижалари асосида яратилган дори воситаларининг фармакотерапевтик самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

нафас йўллари яллиғланиши ва ошқозон-ичак ярасида қўлланиладиган «Альцеум», «Глицирозин», «Гастрофит», «Глицирофит», «Пульмостим» дори воситалари яратилган;

«Альцеум», «Глицирозин» препаратларига (04-07-сон шаҳодатнома, 05-07-сон шаҳодатнома) тиббиётда ишлатишга рухсат берилган;

пушти баҳмалгул илдизи қуруқ экстракти, пушти баҳмалгул пояси қуруқ экстракти, «Глицирозин» таблеткалари, «Глицирозин» капсулалари, «Глицирофит» капсулалари, «Пульмостим» қиёми дори препаратларига тажриба-саноат регламентлари ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти оригинал дори воситаларининг терапевтик самарадорлиги бўйича хорижий аналогларидан кам бўлмаган, маҳаллий хом ашёлар асосида яратилган, иқтисодий жиҳатдан улардан устун бўлган дори воситаларини ишлаб чиқариш имкониятини яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган маълумотлар асосида пушти баҳмалгул қуруқ экстрактлари ва улар асосида яратилган дори препаратлари нафас йўллари ва ошқозон-ичак касалликларида самарали дори воситалари сифатида тиббиёт амалиётига тавсия қилиниб, уларни саноатда ишлаб чиқаришга тадбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Пушти баҳмалгул ўсимлиги асосида балғам кўчирувчи ва ярага қарши дори воситалари технологияларини яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Пульмостим» қиёми учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ IAP 05436, 24.07.2017 й.). Илмий тадқиқот натижасида маҳаллий доривор ўсимликлар асосида олинган янги қиёмнинг таркиби юқори нафас йўллари касалликларини самарали даволаш имконини берган;

пушти баҳмалгул илдизи, пушти баҳмалгул илдизи қуруқ экстракти, пушти баҳмалгул поялари, пушти баҳмалгул пояси қуруқ экстракти, «Альцеум» таблеткалари, «Глицирозин» таблеткалари ва капсулалари учун меъёрий ҳужжатлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасининг қарори билан тасдиқланган (ФМ 42 Уз-0613-2017; ФМ 42 Уз-1067-2017; ФМ 42 Уз-1369-2017; ФМ 42 Уз-1370-2017; ВФМ 42 Уз-1068-2007; ВФМ 42 Уз-1069-2007; КФМ 42 Уз-22815978-2017). Натижада олинган дори воситалари юқори нафас йўллари ва ошқозон-ичак касалликларини самарали даволаш имконини берган;

Пушти баҳмалгул илдизлари қуруқ экстракти ва пушти баҳмалгул поялари қуруқ экстракти Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасида рўйхатга олинган (гувоҳнома, №07/384/1, 2012 й.; №08/499/2, 2012 й.). Мазкур меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши маҳаллий хом ашё асосида яратилган, иқтисодий жиҳатдан самарадор бўлган дори воситаларини ишлаб чиқариш имконини берган;

«Альцеум», «Глицирозин» препаратларига (04-07-сон шаҳодатнома, 05-07-сон шаҳодатнома, Рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси №01572/06/17) тиббиётда ишлатишга рухсат берилган;

«Пульмостим» қиёми (далолатнома, 14.04.2016 й.) ва «Глицирофит» капсулалари (далолатнома, 21.12.2017 й.) «LAFZ» МЧЖда ишлаб чиқариш йўлга қўйилган. Натижада «Пульмостим» ва «Глицирофит» препаратларини тайёрлаш технологиялари ўзлаштирилиб, дори препаратларини ишлаб чиқариш импортни қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 18 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 1та патент олинган ва жами 49 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан 10 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 170 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари, 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 «**Доривор ўсимликлар асосида олинган балғам кўчирувчи ва ошқозон ярасига қарши фитопрепаратларнинг ҳозирги ҳолати**» деб номланган биринчи бобида доривор ўсимликлар ва улар асосида олинадиган дори препаратларининг тиббиёт амалиётидаги аҳамияти ва қўлланилиши ҳамда пушти баҳмалгулнинг қимматли биологик фаол моддалар манбаи эканлиги тўғрисидаги умумлаштирилган маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи «**Тадқиқот учун олинган хомашёлар ва дори воситаларининг сифатини баҳолаш усуллари**» деб номланган бобида танланган таҳлил усуллари асослаш, асосий ва ёрдамчи моддалар, қўлланилган физик ва физик-кимёвий таҳлил усуллари тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Тадқиқотларда Давлат Фармакопеясида ташқари, физик-кимёвий, хромато-масс спектроскопия, юқори самарали суюқлик хроматографияси, спектрофотометрия, гравиметрия ва бошқа усуллар келтирилган.

Диссертациянинг «**Пушти баҳмалгул илдизи ва пояси қуруқ экстрактларини олиш технологиясини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар**» номли учинчи бобида пушти баҳмалгул илдизи ва пояси қуруқ экстрактлари технологиясини ишлаб чиқиш, экстракция жараёнининг оптимал шароитларини танлаш, қуруқ экстрактлар технологияларини тажриба-саноат шароитларида синовдан ўтказиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Пушти баҳмалгулдан қуруқ экстракт олиш учун хом ашё сифатида ўсимликнинг илдизи ва поялари ишлатилди. Уларнинг кимёвий ва товаршунослик таҳлил натижалари 1-жадвалда келтирилган.

Пушти баҳмалгулдан қуруқ экстракт олиш мақсадида сувда эрувчан полисахаридлар (СЭП)ни экстракция қилиш усуллари ўрганилди. Бунда экстракция жараёнига маҳсулотнинг майдалик даражаси, СЭП ажралишига ҳарорат, вақт ва гидромодулнинг таъсири ўрганилди.

Оптимал шароитларни танлаш учун 1 мм дан кичик, 1,0-2,5 мм ва 2,5 мм дан катта бўлган майдаликдаги хом ашё ишлатилди. Бунда хом ашёнинг майдалик даражаси 1,0-2,5 мм бўлиши оптимал деб топилди. Бу шароитда СЭП ажралиши 2,5 мм дан катта бўлган майдаликдаги хом ашёдагига нисбатан кўпроқ эканлиги исботланди. Ҳаддан ташқари майда (1,0 мм дан кичик) хом ашёда эса филтрлаш жараёнида қийинчиликлар кузатилди. Шу

Пушти баҳмалгул илдизи ва поясининг кимёвий ва товаршунослик таҳлил натижалари

партия №	Таҳлил натижалари, %					
	қиздирилганда йўқотилган оғирлик	кул миқдори		полисахаридлар миқдори	минерал моддалар	органик моддалар
		умумий	10% HCl да эримайдиган			
пушти баҳмалгул илдизи						
1	7,61	9,01	0,82	8,23	0,2	0,6
2	8,35	8,32	0,65	8,26	0,3	0,8
3	8,84	9,43	0,90	7,63	0,7	0,5
4	9,43	8,61	0,70	7,98	0,5	0,6
5	9,17	8,32	0,91	8,22	0,5	0,4
пушти баҳмалгул пояси						
1	6,69	6,23	0,71	2,9	0,49	0,78
2	6,71	6,70	0,69	3,01	0,47	0,71
3	6,84	6,48	0,75	2,93	0,44	0,80
4	6,58	6,39	0,66	3,07	0,50	0,69
5	6,72	6,53	0,74	2,93	0,46	0,73

сабабли кейинги изланишларда 1,0-2,5 мм майдалик даражасидаги хом ашё ишлатилди.

Экстракция жараёнига ҳарорат катта таъсир кўрсатади. Шу сабабли СЭП чиқимиға ҳароратнинг таъсири 30-40, 50-60, 70-80 ва 90-100⁰С оралиқларда ўрганилди. Экстракция ҳарорати оширилганда СЭП чиқими ошиб борди. 70-80⁰С ҳароратда экстракция тез кечди ва олинган маҳсулотда СЭП миқдори кўп бўлди. Ҳароратни янада ошириш СЭП миқдорини сезиларли оширмаслиги сабабли мақсадга мувофиқ бўлмади. Шу сабабдан жараёни 70-80⁰С да олиб бориш оптимал деб топилди.

Оптимал гидромодулни топиш учун 1,0-2,5 мм майдаликдаги хом ашё 70-80⁰С ҳароратда 1:10, 1:20, 1:30, 1:40 ва 1:50 нисбатларда экстракцияланди. Бунда гидромодул ошиши билан СЭП миқдори ошиши кузатилди. Шу билан бирга 1:40 ва ундан ортиқ бўлган гидромодулда 1:30 нисбатга қараганда сезиларли ортиш кузатилмади. Шу сабабдан 1:30 гидромодул оптимал деб топилди.

Шу билан бирга экстракция жараёнига вақтнинг таъсири ўрганилди. Бунда жараёни 20 дақ дан 50 дақ оралиғида олиб борилди ва 30 дақ бўлиши оптимал деб топилди.

Тажриба натижалари 2-жадвалда келтирилган.

Олинган натижалар таҳлил қилинганда экстракция жараёнларини 1,0-2,5 мм катталиқда майдаланган маҳсулотда 70-80⁰С да, гидромодул 1:30 нисбатда, 30 дақиқа давомида олиб бориш оптимал деб топилди. Ушбу шароитларда илдиздан ва поялардан мос равишда камида 8% ва 2% миқдорда экстрактив моддалар ажратиб олинди.

**Экстракция жараёнига хомашёнинг майдалик даражаси, ҳарорат, гидромодул
ва вақтнинг таъсирини ўрганиш натижалари**

Экстракция шароитлари		СЭП чиқими, % (илдиз)	СЭП чиқими, % (поя)
Фракция ўлчами (элак тешикларининг ўлчами), мм	1,0 дан кам	7,9	3,3
	1,0-2,5	8,5	2,6
	2,5-3,0 дан катта	4,4	1,34
Экстракция ҳарорати, °С	30-40	4,1	1,1
	50-60	5,8	1,5
	70-80	8,5	2,6
	90-100	8,5	2,6
Гидромодул	1 : 10	4,4	1,4
	1 : 20	6,1	1,8
	1 : 30	8,8	2,6
	1 : 40	8,9	2,7
	1 : 50	8,9	2,77
Вақт, мин	20	7,1	2,1
	30	8,4	2,6
	40	8,5	2,6
	50	8,51	2,61

Полисахаридлар миқдори, намлик, кул миқдори, органик ва минерал ёт аралашмалари XI ДФ да келтирилган усулларда аниқланди.

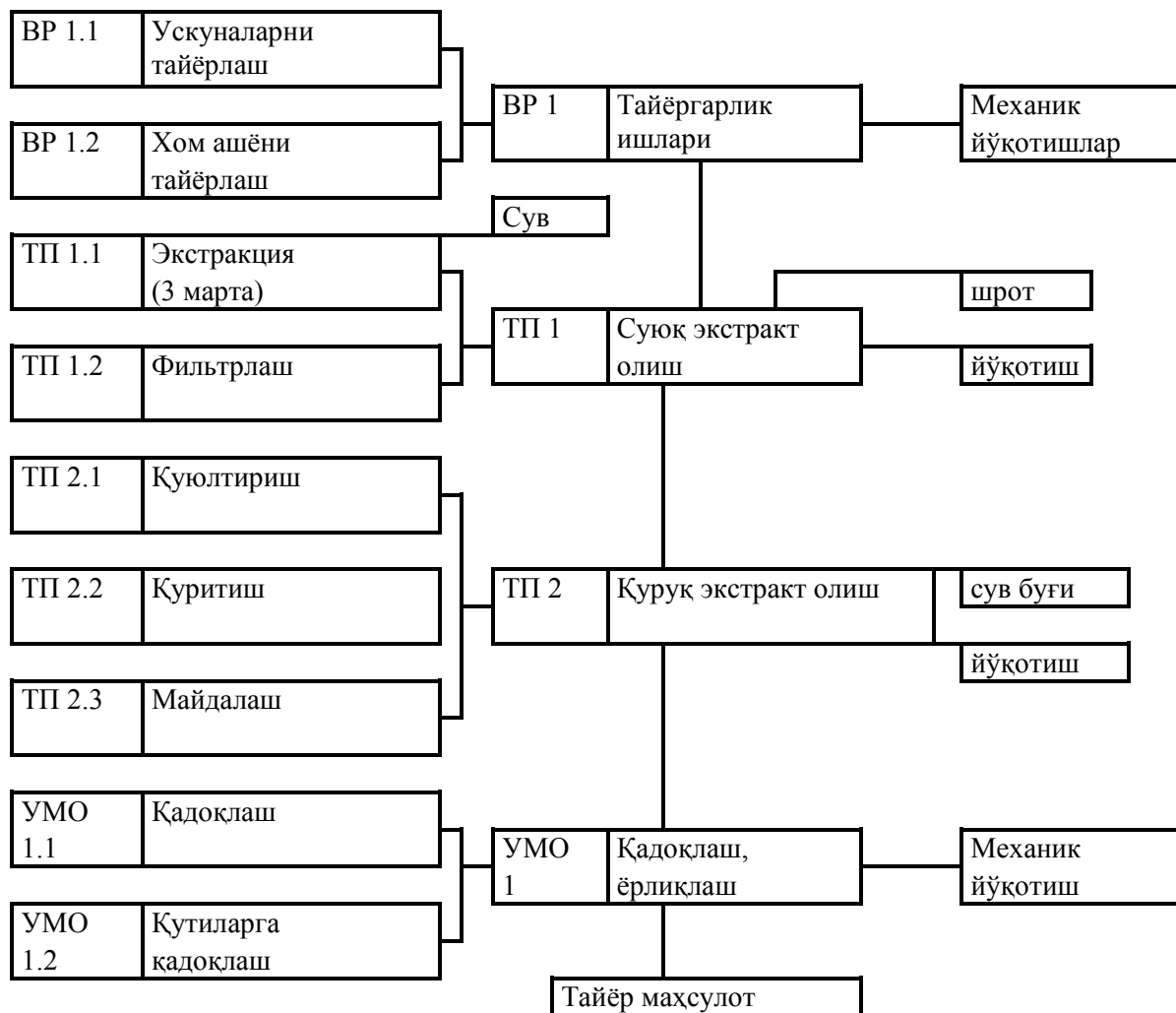
1-расмда пушти баҳмалгул илдизи ва поясидан қуруқ экстрактлар олишнинг технологик чизмаси, 2-расмда қуруқ экстрактлар технологиясини синовдан ўтказиш учун қурилмалар чизмаси келтирилди.

Экстрактор 3 га люк орқали ВР 1.2. да майдаланган маҳсулот солинади. 2 ўлчагичдан керакли миқдорда сув қуйиб олинади, аралаштиргич ишлатилиб, буғ орқали реакторда қиздириш бошланади. Реактор ичидаги ҳарорат 70-80 °С етганидан 30 дақ ўтгач буғ бериш тўхтатилади. Биринчи экстракт қайноқ ҳолда йиғгич 4 га қуйиб олинади.

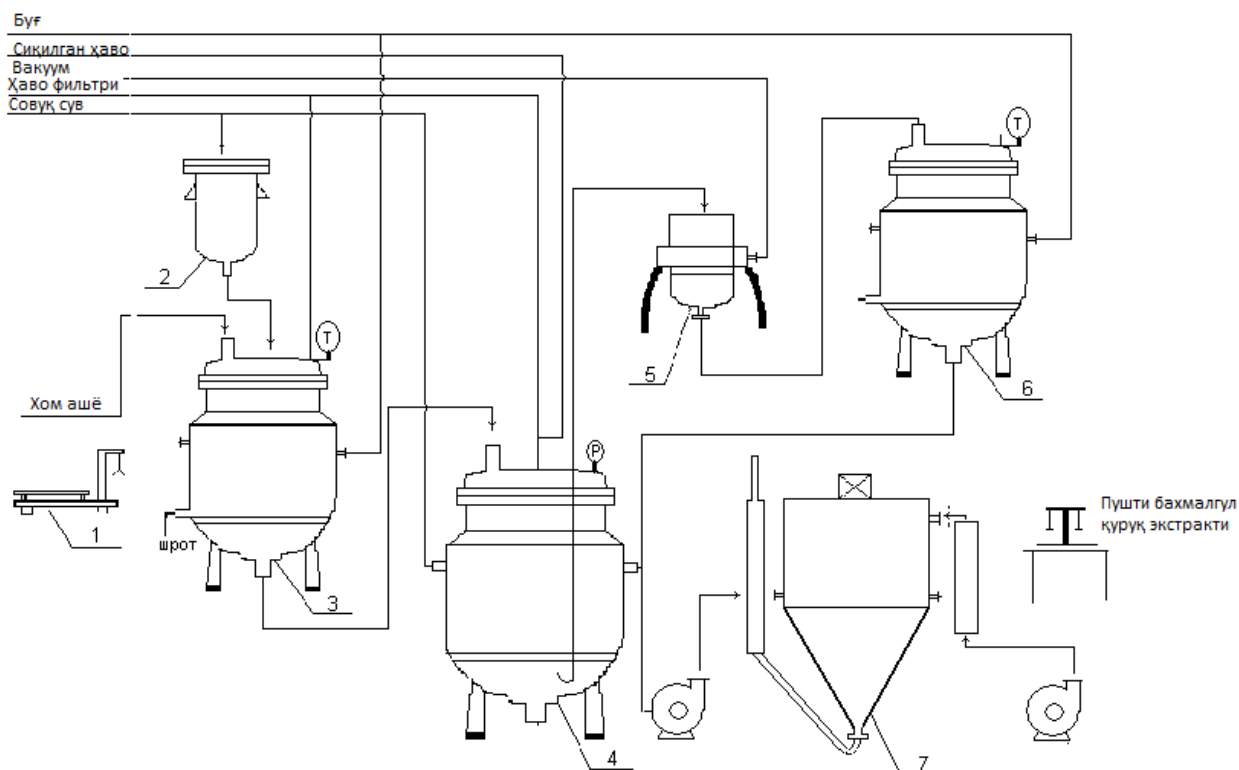
Икинчи экстракция ҳам 70-80°С ҳароратда 30 мин давомида олиб борилади. Экстракт 4 йиғгичга қуйиб олинади. Учинчи экстракция худди шу тартибда такрорланади. Олинган экстрактлар бирлаштирилиб, нутч фильтр 5 орқали филтрланади ва қуюлтириш босқичига берилади.

ТП.2 босқичда филтрат 60-70°С да вакуум шароитида буғлаткич 6 да қуюлтирилади. Қуюлтирилган экстракт йиғгич 8 да тўпланади ва пуркагичли қуритгич 7 да қуритилади.

Қуруқ экстракт оч жигарранг кукун, ўзига хос ҳид ва ширин мазага эга; сувда осон эрийди, спиртда кам эрийди, органик эритувчиларда эримайди.



1-расм. Пушти бахмалгул қуруқ экстрактини олишнинг технологик чизмаси



2-расм. Пушти бахмалгул қуруқ экстрактини олишнинг қурилмалар чизмаси

Пушти баҳмалгул илдизи ва пояси қуруқ экстрактларининг сифатини баҳолаш «Экстрактлар» умумий фармакопея мақоласи (ХІ ДФ, нашр 2) ва тегишли МХ талаблари асосида олиб борилди. Изланишлар натижалари 3-жадвалда келтирилган бўлиб, улар пушти баҳмалгул қуруқ экстрактларининг сифат кўрсаткичларини белгилашга асос бўлди.

3-жадвал

Пушти баҳмалгул илдизи ва пояси қуруқ экстрактларининг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

Сифат кўрсаткичлари	Меъёри		Изланиш натижалари
	Илдиз экстракти	Поя экстракти	
Ташқи кўриниши	Жигарранг, ўзига хос хидли, гигроскопик аморф кукун	Оч жигарранг, ўзига хос хидли, гигроскопик аморф кукун	мос
Чинлиги	полисахаридлар	полисахаридлар	мос
Қиздирилганда йўқотилган оғирлик	5 % дан ошмаслиги керак	5 % дан ошмаслиги керак	
Оғир металлар	0,01 % дан кўп эмас	0,01 % дан кўп эмас	мос
Микробиологик тозалиги	1 г препаратда бактериялар ва замбуруғларнинг умумий миқдори 100 дан, энтеробактериялар миқдори 10 дан ошмаслиги, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus бўлмаслиги керак	1 г препаратда бактериялар ва замбуруғларнинг умумий миқдори 100 дан, энтеробактериялар миқдори 10 дан ошмаслиги, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus бўлмаслиги керак	мос
Миқдорий таҳлил	полисахаридлар йиғиндиси 20 % дан кам эмас	полисахаридлар йиғиндиси 8 % дан кам эмас	мос

3-жадвалдан кўриниб турибдики, қиздирилган йўқотилган оғирлик 5 % дан, полисахаридлар миқдори илдизда 20 % дан, пояда 8 % дан кам эмас, оғир металлар – 0,01 % дан кўп эмас. Қуруқ экстрактларнинг микробиологик тозалиги қўйилган талабларга мос келади.

Олиб борилган изланишлар натижасида УзКФИТИ тажриба ишлаб чиқариш корхонасида пушти баҳмалгул қуруқ экстрактларининг тажриба партияларини ишлаб чиқариш учун тажриба-саноат қурилмаси яратилди ҳамда саноат ва тажриба-саноат технологик регламентлари (ТСР) ишлаб чиқилди (2008 йил 14 июлдаги ПР 42 Уз-038731-04610617-1042-2009 саноат регламенти ва 2007 йил 28 декабрдаги ТСР лар).

Пушти баҳмалгул илдизи қуруқ экстракти учун ФС 42 Уз-1067-2017 ва пушти баҳмалгул пояси қуруқ экстракти учун ФС 42 Уз-1370-2017 тасдиқланди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Пушти баҳмалгул илдизи ва пояси қуруқ экстрактларининг кимёвий таркибини аниқлаш ва стандартлаш усуллари**ни ишлаб чиқиш» деб номланиб, унда олинган экстрактларнинг

кимёвий таркибларини ўрганиш ва стандартлаш бўйича изланишлар натижалари, таҳлил усулларини ишлаб чиқиш ва ВФМ лойиҳаларини тузиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Қуруқ экстракт оч жигаррангли, ўзига хос хидли аморф гигроскопик куқун. Қуруқ экстрактлар таркибидаги асосий таъсир этувчи моддаларнинг чинлиги ва миқдорини аниқлаш усуллари ишлаб чиқилди. Шу билан қуритилганда йўқотилган намлик миқдори, оғир металллар миқдори каби кўрсаткичлар аниқланди.

Изланишлар натижалари 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

Пушти баҳмалгул қуруқ экстрактларининг физик-кимёвий таҳлил натижалари

Чинлиги		Экстрактив моддалар миқдори		Қурит. йўқотилган оғирлик миқдори, %		Оғир металллар	Микро-биол. тозалиги
спирт билан чўктириш	Фелинг реактиви билан реак.	илдиз экстракти	поя экстракти	илдиз экстракти	поя экстракти		
Тасдиқ.	Тасдиқ.	21,65	10,69	4,2	6,11	0,01% дан кам	Тасдиқ.
		20,89	10,70	3,7	6,23		
		20,76	10,62	3,2	6,70		
		21,25	10,69	3,5	6,09		
		20,48	10,58	3,8	6,14		

Пушти баҳмалгул илдизи ва пояси ва улардан олинган экстрактларни чуқурроқ ўрганиш мақсадида уларнинг кимёвий таркиблари аниқланди. Поя ва илдиздан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш учун ўсимлик хом ашёси алоҳида ҳолда қайноқ сув билан экстракцияланди, филтрланди, вакуум остида қуюлтирилди ва пуркагичли қуриткичда қуритилди. Поя ва илдиздан экстрактнинг чиқими мос равишда 18% ва 22% ни ташкил қилди.

Ўсимлик қолдиқлари қайноқ сув билан экстракцияланганидан кейин утилизация қилиш учун уларнинг таркибидаги пектин моддалари (ПМ) ажратиб олинди. Уларнинг миқдори ва моносахаридлар таркиби 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

Пушти баҳмалгулнинг поя ва илдизларида пектин моддалари ва уларнинг моносахаридлар таркиби

Орган	Полисахарид тури	Миқдори, %	Қандлар ўзаро нисбати					
			Rham	Ara	Xyl	Glc	Gal	UA
Поя	ПМ	4,3	4,5	1,0	кам	кам	4,2	+
	ГМЦ	26,6						
Илдиз	ПМ	2,3	18,0	3,0	кам	кам	1,0	+
	ГМЦ	14,1						

Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, пояда ПМ ва ГМЦ кўп сақланади. Спирт билан қайта чўктириш, деминерализация жараёнлари ва қуритилгандан кейин ПМ оч-сарғиш рангли сувда коллоид

эритма ҳосил қилиб яхши эрувчи $[\alpha]_D^{20} + 170$ га эга бўлган урон кислота қолдиқлари ўзаро α -конфигурацияда боғланган гликозид боғларга эга. Урон кислоталар миқдори – 49 %. ИК-спектри (ν , см^{-1}) : 3600-3200, 2500, 1640, 1350, 1265, 1230, 1100, 830, 710, юқори ўсимликлар ПМ спектларига ўхшаш. Пектин арабиноза, глюкоза, рамноза, галактоза, ксилоза ва галактурон кислота қолдиқларидан таркиб топган ва у асосий занжирни ҳосил қилади.

Поя (26,6 %) ва илдиздан ажратилган гемицеллюлоза (14,1 %) оч-жигар ранг аморф кукун. ГМЦ сувли эритмалари крахмалга сифат реакция бермайди. Гидролизат таркибида галактоза, глюкоза, ксилоза, арабиноза, рамноза ва галактурон кислотаси аниқланди.

Поя ва илдиз қуруқ экстрактлари сувда эриб, шилликсимон эритма ҳосил қилади. Аммиак ёки ишқор эритмаси қўшилганда сариқ ранг беради (шиллик моддалар). Экстрактларнинг крахмал сақламаслиги унинг йод билан ўзига хос реакция бермаслиги билан аниқланди.

Поя ва илдиз қуруқ экстрактларида мос равишда 16 % ва 20 % сувда эрувчан полисахаридлар сақланади. Улардаги полисахарид миқдорлари хона ҳароратида сувда эритиб, спирт ёрдамида чўктириб аниқланди.

Спиртли эритма қуюлгунча буғлатилди ва қоғоз хроматографияси усулида сахароза, глюкоза, галактоза, арабиноза ва олигосахаридлар борлиги аниқланди.

Поя қуруқ экстракти полисахаридларини тўлиқ кислотали гидролиз қилиш орқали қоғоз ва газ-суюқлик хроматографияси воситасида рамноза, арабиноза, глюкоза ва галактозаларнинг 17,6:2:1:2,8 нисбатда эканлиги ҳамда галактурон ва глюкурон кислоталари борлиги аниқланди.

Илдиз қуруқ экстракти полисахаридларини тўлиқ кислотали гидролиз қилиш орқали қоғоз ва газ-суюқлик хроматографияси воситасида рамноза, арабиноза, глюкоза ва галактозаларнинг 20:2:1:1 нисбатда эканлиги ва урон кислоталари борлиги аниқланди. Шиллик намуналари таркибида рамноза кўпроқ сақланадини қайд қилиш лозим.

Пушти баҳмалгул илдизи ва пояси қуруқ экстрактлари кимёвий таркиби ўрганилганда моносахаридлар, олигосахаридлар, шиллик моддалар, микроэлементлар ва оксиллар борлиги аниқланди.

Диссертациянинг **«Пушти баҳмалгул илдизи ва пояси қуруқ экстрактлари асосида дори препаратлари технологияларини ишлаб чиқиш»** деб номланган бешинчи бобида олинган тайёр дори препаратлари, жумладан «Альцеум», «Глицирозин» таблеткалари, «Глицирозин», «Гастрофит», «Глицирофит» капсулалари ва «Пульмостим» қиёмининг технологияларини ишлаб чиқиш натижалари келтирилган.

Пушти баҳмалгул қуруқ экстрактининг таблеткаларига шартли равишда «Альцеум» деб ном берилди.

«Альцеум» таблеткалари технологиясини ишлаб чиқиш. Пушти баҳмалгул илдизи қуруқ экстракти асосида таблетка олиш учун унинг технологик хоссалари ўрганилди.

Изланишлар натижалари б-жадвалда келтирилган.

Пушти баҳмалгул илдизи куруқ экстрактивнинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Кўрсаткич номи	Ўлчов бирл.	Натижа
Фракцион таркиб:		
+ 2500	мкм, %	-
- 2500 + 1000		1,4
- 1000 + 500		13,8
- 500 + 250		69,0
- 250 + 125		14,6
- 125		1,2
Сочилувчанлик	кг/с · 10 ⁻³	1,840
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	440,0
Прессланувчанлик	Н	80,7
Зичланиш коэффициенти	-	2,90
Қолдиқ намлик	(70 ⁰ С), %	8,0

6-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, илдиздан олинган куруқ экстрактивнинг технологик хоссалари тўғридан-тўғри таблетка олиш учун ярамайди. Шундан келиб чиққан ҳолда прессланувчи таблетка массасининг технологик хоссаларини яхшилаш учун турли хилдаги ва миқдордаги ёрдамчи моддалар қўшилди.

7-жадвалда «Альцеум» таблеткаси учун тайёрланган бир қанча таркиблар келтирилган.

«Альцеум» таблеткасини олиш учун таркиблар

Ингредиент	Таркиб 1	Таркиб 2	Таркиб 3	Таркиб 4	Таркиб 5	Таркиб 6	Таркиб 7
Пушти баҳмалгул куруқ экстракти	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
МКЦ «Интроцел»	0,130	0,100	0,345	0,100	-	-	0,200
Натрий хлорид	-	-	-	0,095	0,098	0,0485	-
Натрий гидрокарбонат	-	0,0465	-	0,100	0,098	0,0485	-
Картошка крахмали	0,116	-	-	-	-	-	0,145
Кальций стеарат	0,004	0,0035	0,005	0,005	0,004	0,003	0,005
Ўргача оғирлик	0,400	0,350	0,500	0,500	0,400	0,300	0,500

Ушбу комбинациялардан №5 таркиб ундан олинган таблеткаларнинг мазкур дори шаклига қўйиладиган талабларга жавоб берганлиги учун танлаб олинди (7-жадвал).

«Альцеум» таблеткалари TSh 2-01:2002 «Дори воситалари сифати стандартлари, асосий ҳолатлар» ва XI ДФ талаблари асосида стандартланди. «Альцеум» таблеткалари учун ВФМ (ВФС 42 Уз-1068-2007) тасдиқланди ва ЎзР ССВ Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасининг амалиётда қўллаш учун рухсати олинди (31.08.2007 йилдаги №04-07 гувоҳнома).

«Глицирозин» таблеткалари технологиясини ишлаб чиқиш.

Кейинги изланишларимиз пушти баҳмалгул ва қизилмия илдизлари куруқ экстрактлари асосида яллиғланишга қарши ва балғам кўчирувчи самарадор препаратни яратиш ва стандартлашдан иборат бўлди. Шу мақсадда пушти баҳмалгул ва қизилмия илдизлари куруқ экстрактларидан турли нисбатдаги таркиблар тайёрланди.

Ўрганилаётган экстрактларнинг оптимал нисбатини топиш мақсадида уларнинг 1:1, 1:2, 2:1, 3:1 ва 1:3 нисбатдаги аралашмалари яллиғланишга қарши таъсирини скрининг тажрибаларида ўрганилди ва бунда пушти баҳмалгул ва қизилмия илдизлари куруқ экстрактлари нисбати 2:1 бўлиши мақсадга мувофиқ деб топилди.

Пушти баҳмалгул ва қизилмия илдизларининг 2:1 нисбатдаги куруқ экстрактлари аралашмасига шартли равишда «Глицирозин» деб ном берилди.

Таблетка таркибига кирувчи ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини илмий жиҳатдан асослаш учун «Глицирозин» субстанциясининг физик-механик ва технологик хоссалари ўрганилди.

Олиб борилган тажрибалар натижалари 8-жадвалда келтирилган.

Олинган натижаларга асосан, куруқ экстракт таблетка олиш учун ижобий технологик хоссаларга эга эмас. «Глицирозин» таблеткалари прессланувчи массасининг технологик хоссаларини яхшилаш учун унинг таркибига ҳар хил миқдорда турли ёрдамчи моддалар киритилди.

8-жадвал

«Глицирозин» субстанцияси технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Кўрсаткич номи	Ўлчов бирл.	Натижа
Фракцион таркиб:		
+ 2500	мкм, %	-
- 2500 + 1000		0,8
- 1000 + 500		10,8
- 500 + 250		69,6
- 250 + 125		17,6
- 125		1,2
Сочилувчанлик	кг/с · 10 ⁻³	1,70
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	425,0
Прессланувчанлик	Н	80,0
Зичланиш коэффициенти		2,95
Қолдиқ намлик	(70 ⁰ С), %	6,0

Дастлабки тажрибаларда бир нечта таркибли прессланувчи массалар тайёрланди, уларнинг технологик хоссалари ва физик-механик кўрсаткичларини ўрганилди.

9-жадвалда текширилувчи таблеткаларнинг бир қанча таркиблари келтирилган.

Олинган натижалар асосида №4 таркиб ижобий технологик хоссаларга эга ва таблеткалар физик-механик кўрсаткичларининг талабга жавоб берганлиги сабабли оптимал деб топилди.

«Глицирозин» таблеткалари таркибини танлаш натижалари

Ингредиент	Таркиб 1	Таркиб 2	Таркиб 3	Таркиб 4	Таркиб 5	Таркиб 6
Глицирозин субстанцияси	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Вино кислотаси	-	-	-	0,18	-	0,100
Натрий гидрокарбонат	-	-	-	0,066	-	0,047
МКЦ «Интроцел»	0,130	0,100	0,345	-	0,200	-
Картошка крахмали	0,116	0,047	-	-	0,145	-
Кальций стеарат	0,004	0,003	0,005	0,004	0,005	0,003
Ўртача оғирлик	0,450	0,300	0,500	0,400	0,500	0,300

«Глицирозин» таблеткалари прессланувчи массаси технологик ва физик-механик хоссаларини ўрганиш натижалари 10-жадвалда келтирилган.

Прессланувчи масса технологик хоссалари ва «Глицирозин» таблеткаларининг физик-механик кўрсаткичлари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирл.	Натижалар
I. Таблетка прессланувчи масса технологик кўрсаткичлари:		
Фракцион таркиб:	мкм, %	
+ 2500		-
- 2500 + 1000		5,6
- 1000 + 500		50,4
- 500 + 250		32,7
- 250 + 125		7,2
- 125		4,1
Прессланувчанлик	H	45,0
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	620,0
Оқувчанлик	кг/с·10 ⁻³	8,36
Зичланиш коэффициенти	--	2,2
Қолдиқ намлик	(70 ⁰ C), %	4,2
II. Таблетка сифат кўрсаткичлари:		
Ўртача оғирликдан четланиш	г, %	0,400 ± 3,3
Баландлиги	мм	3,8
Парчаланувчанлик	с	600
Ишқаланишга чидамлилиқ	%	98,9
Сиқишга нисбатан чидамлилиқ	H	40,0

10-жадвалда келтирилган маълумотлар бўйича ўртача оғирлиги 0,4 г бўлган «Глицирозин» таблеткалари XI ДФ талабларига жавоб беради.

«Глицирозин» таблеткалари учун ВФМ (ВФС 42 Уз-1069-2007) тасдиқланди ва ЎЗР ССВ Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош Бошқармасининг тиббиётда ишлатиш учун рухсати олинди (31.08.2007 йилдаги №05-07 гувоҳнома).

«Глицирозин» капсулалари технологиясини ишлаб чиқиш.

Пушти бахмалгул қуруқ экстракти самарадорлигини янада ошириш мақсадида қаттиқ желатина капсула дори шаклини яратиш борасидаги

ишланишларни давом эттирдик. Кейинги ишланишларимизнинг мақсади «Глицирозин» препаратининг капсула дори шаклини яратишдан иборат бўлди.

Олдимизга қўйилган мақсадни амалга ошириш учун капсула дори шаклини олиш учун оптимал гранулометриқ таркибни танлаш билан боғлиқ бўлган вазифалар бажарилди.

Юқорида келтирилганидек «Глицирозин» субстанцияси юқори нам ютувчанликка эга бўлиб, салбий сирпаниш кўрсаткичига эгаллиги сабабли у билан капсулаларни тўлдириш қийинчилик туғдирди. «Глицирозин» таблеткалари технологиясини ишлаб чиқишда субстанциянинг грануланган ҳолатидаги шаклида нам ютиш кўрсаткичини камайиши аниқланган эди. Шу сабабли олдимизда капсула дори шаклига қўйиладиган талабларга жавоб берувчи сифатли препарат яратиш вазифаси турарди.

Олдимизга қўйилган вазифа экстрактлар аралашмасини фармацевтика саноатида кенг қўлланилувчи ёрдамчи моддалардан бўлган микрокристаллик целлюлоза қўшиш билан осонликча ҳал қилинди.

XI ДФ да элакдан ўтказиш орқали олиб борилган таҳлилларда гранулалар катталиги 0,2-2,0 мм орасида бўлиши кўрсатилган. Ўлчам бундан катта ва кичик бўлган гранулаларнинг умумий миқдори 5%дан ошмаслиги лозим. Бундан ташқари янги препарат сифатини таъминлаш учун сочилувчанлик ва қаттиқлик кўрсаткичлари ҳам ўрганилди. Ушбу кўрсаткичлар технологик нуқтаи-назардан гранулаларнинг муҳим тавсифлари бўлиб, дозалаш жараёнига, ташиш вақтида ва тайёр дори шаклининг турғунлигига таъсир кўрсатади.

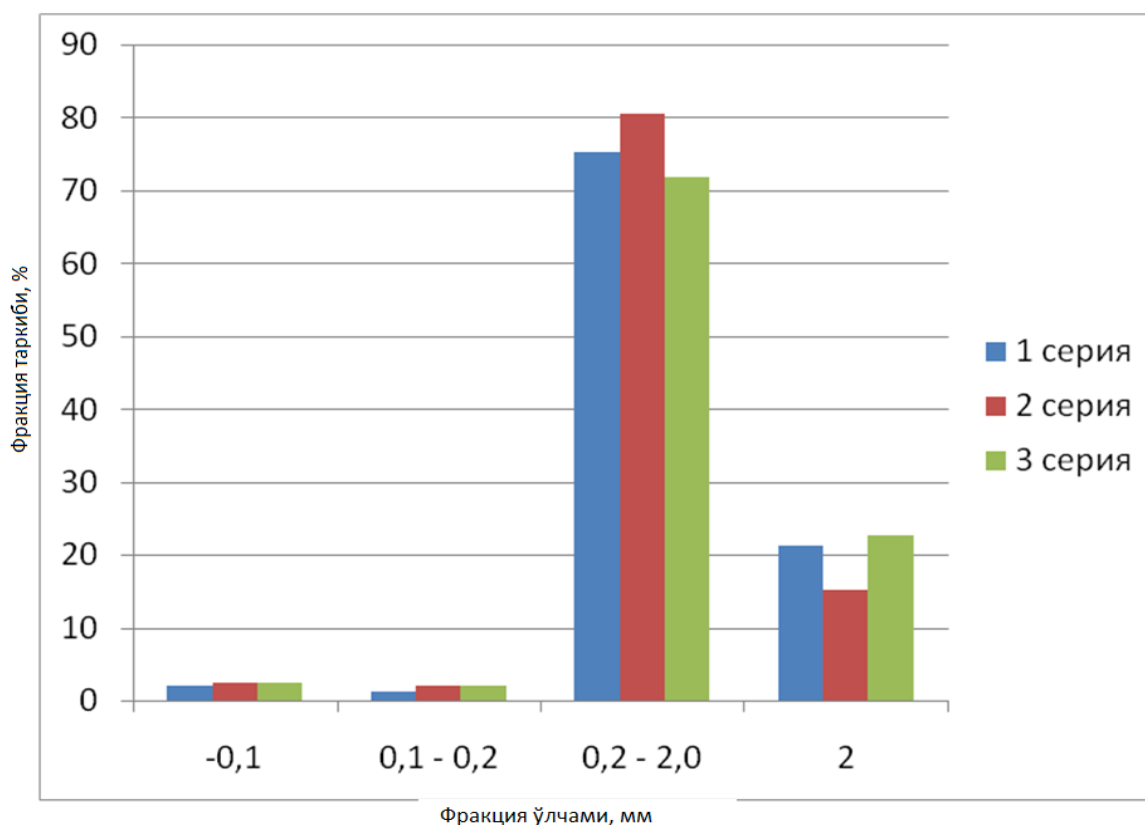
«Глицирозин» субстанциясини гранулашда XI ДФ талабларига жавоб берувчи гранулалар олинди. Заррачалар ўлчамлари 0,2-2,0 мм орасида бўлиб, бундан йирик ва майда заррачалар суммаси 5 % дан ошмади. Субстанциянинг қолдиқ намлиги $3,11 \pm 0,21$ % ни ташкил қилди, сочилувчанлик – $9,43 \pm 0,28$ г/с, сочилувчан зичлик – $0,78 \pm 0,04$ г/см³. Оптимал шароитда 5 серия «Глицирозин» гранулалари тайёрланди. 11-жадвалда олинган гранулаларнинг сифат кўрсаткичлари келтирилган.

11-жадвал

Глицирозин субстанцияси гранулаларининг технологик хоссалари

Тартиб №	Социлувчан зичлик, г/см ³	Социлувчанлик, кг/с·10 ⁻³	Қолдиқ намлик, %
1	0,74	9,21	2,97
2	0,79	9,24	2,72
3	0,77	9,58	3,11
4	0,81	9,65	3,55
5	0,79	9,49	3,21

Олинган гранулаларнинг фракциялар таркибини (0,2-2,0) мм ораликда ўрганиш, керакли ўлчамдаги фракция миқдори ($97,05 \pm 1,1$) % ташкил қилиб, XI ДФ нинг гранулаларга қўйилган талаби бажарилади. Натижалар 3-расмда ўз аксини топган.



3–расм. Гранулалашда гранулаларнинг фракциялар бўйича тақсимланиши

Гранулаларни қадоқлаш учун капсула ўлчамини танлаш. Олинган гранулаларнинг талабларга жавоб бериши ва сочилувчан зичлигини инобатга олган ҳолда №0 ўлчамли қаттиқ желатин капсулалар танланди. Капсулалар гранулалар билан тўлдирилиб, технологик кўрсаткичлари ўрганилди.

Битта капсула таркиби: «Глицирозин» субстанцияси – 0,15 г (шу жумладан пушти баҳмалгул куруқ экстракти – 0,1 г, қизилмия илдизи куруқ экстракти – 0,05 г), Микрокристаллик целлюлоза – 0,1 г. Капсула ичидаги масса миқдори – 0,25 г.

12-жадвал

«Глицирозин» капсулаларининг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

Аниқланган кўрсаткичлар	МХ бўйича меъёрлар	Олинган натижалар
Ташқи кўриниши	Ичида ўзига хос ҳидли, ширин таъмли кулранг кукун сақлаган “0” ҳажмли желатин капсулалар	мос
Чинлиги	Глицирризин кислотаси ва полисахаридларга сифат реакциялари	мос
рН	3,5-5,5	4,7
Парчаланиши	20 мин дан кўп эмас	11,5 мин
Оғир металллар	0,01 % дан кўп эмас	мос
Микробиологик тозалиги	Категория 3Б. 1 г препаратда бактериялар ва замбуруғларнинг умумий миқдори 100 дан, энтеробактериялар миқдори 10 дан ошмаслиги, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus бўлмаслиги керак	мос
Миқдорий таҳлил	Полисахаридлар, 20,0 мг дан кам эмас Глицирризин кислотаси, 8,0 мг дан кам эмас	24,4 мг 8,7 мг

«Глицерозин» капсулаларининг сифатини баҳолаш натижалари 12-жадвалда келтирилган. Олиб борилган изланишлар натижаларига кўра, таҳлил қилинаётган капсулалар сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича тегилши МХ талабларига мос келади.

Олинган маълумотлардан «Глицерозин» капсулалари синов-саноат регламентини ишлаб чиқишда фойдаланилди.

Олиб борилган изланишлар натижасида «Глицерозин» капсулаларига КФМ (ФСП 42 Уз-22815978-3118-2017) тасдиқланди ва 2017 й. 6 июндаги №01572/06/17 сонли Рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси олинди.

«Гастрофит» капсулалари технологиясини ишлаб чиқиш.

Илмий адабиётларда баҳмалгул пояси таркибидаги полисахаридлар ошқозон ярасига қарши фаолликка эга эканлиги кўрсатилган. Пушти баҳмалгул пояси қуруқ экстрактининг клиник олди фармакологик тадқиқотлари асосида унинг ошқозон ярасига қарши фаоллиги тасдиқланди.

Пушти баҳмалгул пояси қуруқ экстракти хоссалари ўрганилганда унинг гигроскопиклиги ҳамда технологик хоссаларининг салбий эканлиги аниқланди. Субстанциянинг физик-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш натижалари 13-жадвалда келтирилган.

13-жадвал

Пушти баҳмалгул пояси қуруқ экстрактининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилувчи кўрсаткич	Ўлчов бирл.	Натижа
Фракцион таркиб: + 2500	мкм, %	-
- 2500 + 1000		4,5
- 1000 + 500		45,5
- 500 + 250		35,2
- 250 + 125		14,8
- 125		-
Сочилувчанлик	кг/с · 10 ⁻³	2,0
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	450
Прессланувчанлик	Н	70
Зичланиш коэффициенти	-	3,6
Қолдиқ намлик	(70 ⁰ С), %	6,0

Пушти баҳмалгул пояси қуруқ экстрактининг технологик кўрсаткичларини яхшилаш учун унинг таркибига турли миқдордаги ҳар хил ёрдамчи моддалар қўшилди.

Дастлабки тажрибаларда бир қанча таркибли прессланувчи массалар тайёрланди ва уларнинг технологик ва физик-механик кўрсаткичлари аниқланди. 14-жадвалда ушбу таркиблар келтирилган.

Жадвалда келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, №2 таркиб энг оптимал технологик ва физик-механик кўрсаткичларни намоён қилди (14-жадвал).

Оптимал таркибдаги пушти баҳмалгул пояси қуруқ экстракти капсулаларига шартли равишда «Гастрофит» деб ном берилди.

«Гастрофит» капсулаларини тайёрлаш учун таркиблар

Ингредиент	Таркиб 1	Таркиб 2	Таркиб 3	Таркиб 4	Таркиб 5	Таркиб 6
Гастрофит субстанцияси	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
МКЦ	0,200	0,100	0,050	0,050	-	0,100
Аэросил	0,094	-	-	0,046	0,094	0,094
Крахмал	-	-	0,096	-	-	0,100
Магний стеарат	-	-	-	-	0,006	0,006
Кальций стеарат	0,006	-	0,004	0,004	-	-
Ўртача оғирлик	0,600	0,400	0,45	0,400	0,400	0,600

15-жадвалда келтирилган натижалардан прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари субстанцияни кига қараганда яхши томонга ўзгарганини кўриш мумкин.

«Гастрофит» капсуласи массаси технологик ва физик-механик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткич	Ўлчов бирл	Олинган натижа
Фракцион таркиб:	мкм, %	
+ 2500		-
- 2500 + 1000		24,0
- 1000 + 500		56,0
- 500 + 250		12,7
- 250 + 125		7,3
- 125		-
Говаклик	%	45,2
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	600
Сочилувчанлик	кг/с·10 ⁻³	7,0
Табиий оғиш бурчаги	градус	40
Зичланиш коэффициенти	-	3,0
Қолдиқ намлик	%	6,0
Прессланувчанлик	Н	65

6 та сериядаги капсулаларнинг сифати парчаланиш ва эриш кўрсаткичлари бўйича баҳоланганда 2-таркиб оптимал деб топилди. «Гастрофит» капсулалари технологияси тажриба-саноат шароитларида синовдан ўтказилди ва бунинг асосида ТСР тасдиқланди (2011 йил 24 декабрдаги ТСР).

«Глицирофит» капсулалари технологиясини ишлаб чиқиш.

Юқорида илмий адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра пушти баҳмалгул пояси таркибидаги полисахаридлар ошқозон ярасига қарши фаолликка эга эканлиги айтиб ўтилган эди. Кейинги изланишларимизда баҳмалгул поясидан олинган қуруқ экстрактнинг таъсирини янаям кучайтириш мақсадида унинг қизилмия илдизи қуруқ экстракти билан ҳар хил нисбатдаги аралашмаларини ўрганилди ва 2:1 нисбатдаги аралашмага шартли равишда «Глицирофит» деб ном берилди.

Олиб борилган клиниколди фармакологик изланишлар «Глицирофит» препарати учун бир марталик доза 0,3 г бўлиши мақсадга мувофиқлигини кўрсатди. 16-жадвалда «Глицирофит» субстанциясининг технологик хоссалари келтирилган.

16-жадвал

«Глицирофит» субстанцияси технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткич	Ўлчов бирл.	Олинган натижа
Фракцион таркиб: + 2500		-
- 2500 + 1000	мкм, %	20,8
- 1000 + 500		44,0
- 500 + 250		20,6
- 250 + 125		14,6
- 125		-
Говаклик	%	47,7
Сочилувчан зичлик	кг/с · 10 ⁻³	1,70
Сочилувчанлик	кг/м ³	425,0
Табиий оғиш бурчаги	Н	80,0
Зичланиш коэффиценти	-	2,95
Прессланувчанлик	Н	65
Қолдиқ намлик	(70 ⁰ С), %	6,0

Ушбу жадвалдан келтирилган субстанциянинг технологик хоссалари капсула дори шаклини олиш учун тўғри келмайди. Бу эса унинг таркибига ёрдамчи моддалар қўшиш зарурлигини кўрсатади.

17-жадвалда бу соҳада олиб борилган изланишлар натижалари келтирилган. Ёрдамчи моддалар сифатида ҳар хил нисбатларда аэросил, крахмал, лактоза, МКЦ, магний стеарат, кальций стеарат синалди. Капсулаларнинг физик-кимёвий хоссалари таҳлили ХI ДФ нашри талабларига кўра ўтказилди. Ўтказилган таҳлил натижалари 7 та ўрганилган таркибдан 2 ва 4 таркиблар ижобий технологик хоссалар намоён қилди. Аммо Ўзбекистон Республикасида йўлга қўйилган ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарилишини ҳисобга олган ҳолда, келажакда «Глицирофит» капсулалари ишлаб чиқарилишини ташкил этиш учун биз 2-таркибни энг мақбул таркиб деб топдик.

17-жадвал

«Глицирофит» капсуласини тайёрлаш учун таркиблар

Ингредиент	Таркиб 1	Таркиб 2	Таркиб 3	Таркиб 4	Таркиб 5	Таркиб 6	Таркиб 7
Глицирофит субстанцияси	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
МКЦ	0,048	0,098	0,050	-	0,100	-	-
Аэросил	-	0,002	-	0,046	-	0,094	0,100
Крахмал	-	-	0,048	-	-	-	0,094
Лактоза	0,048	-	0,048	0,050	0,100	-	-
Магний стеарат	-	-	-	-	-	0,006	-
Кальций стеарат	0,004	-	0,004	0,004	-	-	0,006
Ўртача оғирлик	0,400	0,400	0,450	0,400	0,500	0,400	0,500

2-таркиб бўйича тайёрланган капсулаланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари 18-жадвалда келтирилган.

18-жадвал

«Глицерофит» капсуласи массаси технологик ва физик-механик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткич	Ўлчов бирл.	Олинган натижа
Фракцион таркиб: + 2500	мкм, %	-
- 2500 + 1000		28,0
- 1000 + 500		56,4
- 500 + 250		11,7
- 250 + 125		3,9
- 125		-
Говаклик	%	45,2
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	600
Сочилувчанлик	кг/с·10 ⁻³	7,0
Табиий оғиш бурчаги	градус	40
Зичланиш коэффиценти	-	3,0
Прессланувчанлик	Н	65
Қолдиқ намлик	%	6,0

18-жадвалда келтирилган натижаларга кўра, 2-таркиб бўйича тайёрланган капсулаланадиган массанинг технологик хоссалари XI ДФ талабларига жавоб беради.

«Глицерофит» капсулалари технологияси тажриба-саноат шароитларида синовдан ўтказилиб, ТСР тасдиқланди (2017 йил 28 декабрдаги ТСР).

Балғам кўчирувчи «Пульмостим» қиёмини яратиши ва технологиясини ишлаб чиқиши.

Адабиёт манбаларини ўрганиш асосида балғам кўчирувчи қиёмни яратиш учун доривор ўсимлик хом ашёларини танлашда биринчидан, ўсимликнинг маҳаллийлиги ва балғам кўчирувчи таъсирга эгаллиги ёки шундай таъсирга эришиш имконини бериши асосий мезон сифатида олинди. Иккинчидан, уларнинг осон топилиши ва тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат этилганлиги инобатга олинди.

Кўрсатиб ўтилган мезонлардан келиб чиққан ҳолда, балғам кўчирувчи қиёмни тайёрлаш учун пушти баҳмалгул ўсимлиги билан биргаликда қизилмия илдизи, дўлана меваси, зубтурум барги, термопсис ўтлари қуйидаги нисбатларда олинди:

Пушти баҳмалгул илдизи	7,0-20,0 г
Қизилмия илдизи	3,5-10,0 г
Катта зубтурум барги	10,0-20,0 г
Наъматак меваси	7,0-16,75 г
Кетма-кет баргли термопсис ўти	2,75-3,25 г
Тозаланган сув	1,0 л гача

Таклиф этилаётган балғам кўчирувчи қиёмни олиш технологияси қуйидагилардан иборат: қиём таркибига кирувчи доривор ўсимликларнинг кўрсаткичлари тегишли ФМ, ВФМ, ТШ ва ДСТ асосида кўрсатиб ўтилган стандартлар талабларига мос келиши (жавоб бериши) таҳлил қилинди.

Ижобий натижалар олингач, доривор ўсимликлар хом ашёсининг ҳар бири алоҳида-алоҳида тегишли майдалагичларда майдаланди. Бунда майдалик даражаси ўт ва барглар учун тешигининг диаметри 7 мм, илдизлар 5 мм, мевалар 0,5 мм бўлган элак орқали элаб ўтказилди.

Кўрсатилган компонентлар тортиб олиниб, бир хил аралашма ҳосил бўлгунча аралаштирилди. Сўнгра музлаткич ва аралаштиргич уланган экстрактор тубига 50 г миқдорда тайёрланган хом ашё аралашмаси солинди, устига 1 л миқдорда тозаланган сув қуйилди, аралаштиргич ёқилди ва 70-80°C ҳароратда 2 соат давомида экстракция қилинди. Сўнг аралаштиргични ўчириб, олинган экстракт хона ҳароратигача совитилди. Ҳосил бўлган бўтқасимон масса 2 қават дока орқали ўтказилди. Қолган шрот ҳам тозаланган сув билан ювиб, сиқиб олинди. Сувли ажратмалар бирлаштирилди ва тозаланган сув билан ҳажми 1 л га етказилди.

Ҳудди шу асосида 18-жадвалда келтирилган таркиблар тайёрланди.

Ўтказилган фармакологик тадқиқотлар асосида 19-жадвалда келтирилган 5 та таркибнинг ҳаммаси ҳам балғам кўчирувчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга эканлиги аниқланди. Аммо, 2, 3 ва 5-таркибларнинг балғам кўчирувчи таъсири 1- ва 4-таркибларникидан юқори чиқди. Энг юқори таъсирни 3-таркиб кўрсатиб, унга шартли равишда «Пульмостим» номи берилди.

19-жадвал

«Пульмостим» қиёмининг ҳар хил таркиби

Ингредиентлар	Миқдори, г				
	№1	№2	№3	№4	№5
Пушти баҳмалгул илдизлари	20,0	7,0	13,0	12,0	15,0
Қизилмия илдизлари	10,0	3,5	7,75	8,5	5,0
Катта зубтурум барглари	10,0	20,0	13,0	15,0	12,0
Наъматак мевалари	7,0	16,75	13,0	11,25	15,0
Кетма-кет баргли термопсис ўти	3,0	2,75	3,25	3,25	3,0
Тозаланган сув	1 л	1 л	1 л	1 л	1 л

Адабиётлардан маълумки, XI ДФ талабларига жавоб берадиган қиём олиш учун сувли экстракт таркибига қанд қиёми ($d = 1,301-1,313 \text{ г/см}^3$) ва консервант (натрий бензоати, спирт)лар қўшилади.

20-жадвалда «Пульмостим» қиёми таркибини танлаш натижалари келтирилган.

20-жадвал

«Пульмостим» қиёми таркибини танлаш натижалари

Ингредиент	Намуна, №										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Дамлама, мл	50	50	50	50	50	25	25	50	25	50	25
Қанд қиёми, мл	50	50	50	50	50	25	25	25	25	50	25
Спирт, мл	-	20,0	30,0	10,0	5,0	5,0	5,0	30,0	2,5	2,0	1,0
Натрий бензоат, г	0,1	0,3	-	0,1	-	0,1	-	1,2	0,05	0,2	0,01

Юқорида келтирилган усулда олинган сувли экстракт филтрланди ва филтратга 1:1 нисбатда қанд қиёми қўшилди. Олинган қиёмга унинг ҳажмидан 10% миқдорда 96% этил спирти ва 0,1% миқдорда натрий бензоати қўшиб, аралаштирилди.

Қолган таркиблардан фарқли равишда №4 таркиб хона ҳароратида 2 йил давомида сақланганда айнамаганлиги сабабли оптимал деб топилди.

Тайёр препарат жигаррангдан тўқ жигарранггача бўлган, ўзига хос ҳидли, ширин таъмли қиёмсимон суюқлик.

Препаратнинг чинлигини полисахаридлар ва аскорбин кислотаси учун реакциялар асосида аниқланди, рН 4,5-5,5; қиём зичлиги 1,125 г/см³ дан 1,150 г/см³ гача бўлиши лозим. Полисахаридлар миқдори гравиметрия усулида аниқланиб, уларнинг миқдори 1 мл да 0,01 г дан кам бўлмаслиги, глицирризин кислотаси миқдори ЮССХ усулида аниқланиб, унинг миқдори 1 мл да 0,05 мг дан кам бўлмаслиги, этил спирти миқдори эса ГСХ усулида аниқланиб, унинг миқдори 10% дан кам бўлмаслиги, натрий бензоат миқдори ЮССХ усулида аниқланиб, унинг миқдори 1% дан ошмаслиги лозим. Препаратнинг сақланиш муддати 2 йил.

Диссертациянинг «**Пушти баҳмалгул асосида олинган дори препаратларини стандартлаш усуллариини ишлаб чиқиш**» деб номланган олтинчи бобида «Альцеум», «Глицирозин» таблеткалари, «Глицирозин», «Гастрофит», «Глицирофит» капсулалари ва «Пульмостим» қиёмларининг таҳлил усуллариини ишлаб чиқиш ва стандартлаш натижалари келтириган.

Ишлаб чиқилган дори препаратларининг клиниколди фармакологик тадқиқотлари ЎзР ССВ Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош Бошқармаси Фармакология қўмитаси талаблари асосида Тошфармида т.ф.д., проф. Алиев Х.У. томонидан ўтказилган. Ҳозирда «Пульмостим» қиёмининг клиник синовлари муваффақиятли якунланди. Пульмостим қиёмини олиш технологияси «LAFZ» МЧЖ тажриба-синов шароитларида синовдан ўтказилди ва ишлаб чиқаришга қабул қилинди.

Иловада ишлаб чиқилган дори воситаларининг синов актлари ва амалиётга тадбиқи, қайд қилиш гувоҳномалари, ишлаб чиқилган технологик йўриқномалар, меъёрий-техник ҳужжатлар, ВФМ, ФМ, КФМ биринчи варақлари ва ЎзР патенти нусхалари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор *Alcea rosea L.* ўсимлиги қуруқ экстрактлари асосида нафас йўллари ва ошқозон-ичак яра касалликларига қарши маҳаллий дори воситалари: таблетка, капсула ва қиёмларнинг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди.

2. *Alcea rosea L.* илдизи ва пояси қуруқ экстрактларини олишнинг самарали технологиялари ишлаб чиқилди, экстракция жараёнининг экстрагент табиатига, хом ашёнинг майдалик даражасига, ҳарорат, гидромодуль, вақт, экстрагент концентрацияси ҳамда қуритиш жараёнларига боғлиқлиги кўрсатилди. Уларнинг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш

усуллари ишлаб чиқилди. Тадқиқотлар натижаларига асосан *Alcea rosea* L. илдизи қуруқ экстракти (ФМ 42 Уз-1067-2017) ва *Alcea rosea* L. пояси қуруқ экстракти (ФМ 42 Уз-1370-2017) учун тегишли меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилиб, ЎзР ССВ «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш» Бош Бошқармаси қарори билан тасдиқланди.

3. *Alcea rosea* L. ўсимлиги илдизи ва поясидан олинган қуруқ экстрактларнинг кимёвий таркиблари: элемент, аминокислоталар, моносахаридлар таркиблари ва бошқалар ўрганилди.

4. *Alcea rosea* L. илдизи қуруқ экстракти асосида олинган «Альцеум» таблеткалари, «Глицирозин» таблетка ва капсулалари технологияси ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилди ҳамда тадқиқотлар натижаларига кўра тегишли меъёрий ҳужжатлари ЎзР ССВ Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош Бошқармаси қарори билан тасдиқланди.

5. *Alcea rosea* L. ўсимлиги илдизи ва пояси ҳамда улардан олинган дори препаратларининг клиниколди ва клиник синовлари ўтказилди. ЎзР ССВ «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш» Бош Бошқармасининг қарори билан тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат этилди (№07-384/2-сон *Alcea rosea* L. ўсимлиги илдизи қуруқ экстракти, №08-499/2-сон *Alcea rosea* L. ўсимлиги пояси қуруқ экстракти, №04-07-сон «Альцеум» таблеткалар, №05-07-сон «Глицирозин» таблеткалар, №01572/06/17-сон «Глицирозин» капсулалар гувоҳномалар).

6. Беш хил маҳаллий доривор ўсимликлар: пушти баҳмалгул илдизи, қизилмия илдизи, катта зубтурум барги, наъматак меваси ва термопсис ўти асосида «Пульмостим» қиёми таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди ҳамда ЎзР ССВ Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази Фармакология қўмитаси қарори билан клиник синовлардан ўтказишга рухсат берилди (26.10.2015 йилдаги 29/03-1226-сонли хати). Ушбу ихтиро ЎзР патенти (24.07.2017 йилдаги №IAP 05436) билан ҳимояланди.

7. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК Фармакология қўмитаси қарори билан *Alcea rosea* L. пояси қуруқ экстракти асосида олинган «Гастрофит» ва «Глицирофит» капсулаларини клиник синовларини ўтказишга рухсат берилди (26.10.2015 йилдаги 29/03-1227-сонли хати).

8. Таклиф этилган *Alcea rosea* L. ўсимлиги қуруқ экстрактлари, таблетка, капсула ва қиём дори турларига тажриба-саноат ишлаб-чиқариш регламентлари ишлаб чиқилди ва тасдиқланди. «Глицирофит» капсулалари ва «Пульмостим» қиёмини тайёрлаш технологияси «LAFZ» МЧЖда ишлаб чиқариш йўлга қўйилди (2016 йил 14 апрель ва 2017 йил 21 декабрдаги далолатномалар).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Far.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**УЗБЕКСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

МИРАКИЛОВА ДИЛФУЗА БОТИРАЛИЕВНА

**ТЕХНОЛОГИЯ ОТХАРКИВАЮЩИХ И ПРОТИВОЯЗ-
ВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
НА ОСНОВЕ *ALCEA ROSEAL*.**

15.00.01 – технология лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК (DSC)**

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.1.DSc/Far3.

Диссертация выполнена в Узбекском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. А.Султанова.

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

Научный консультант:

Азизов Умархон Мухтарович
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сагдуллаев Баходир Тохирович
доктор технических наук

Маматханов Ахмадхон Умарханович
доктор технических наук, профессор

Юнусова Холида Маннановна
доктор фармацевтических наук, профессор

Ведущая организация:

Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в «__» 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 ____). Адрес: 100015, г.Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871)256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.
(Реестр протокола рассылки № __ от «__» _____ 2018 г.).

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

Ё.С. Кариева
И.о. Ученого секретаря научного
совета по присуждению ученых
степеней, д.ф.н., профессор

С.Н.Аминов
Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Инфекции дыхательных органов остаются самой смертоносной инфекционной болезнью. «В 2015 году в мире от нее умерло более 3,2 миллиона человек. Заболевания желудочно-кишечного тракта занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических болезней. Последствие гастрита – язва желудка обнаруживается у каждого 15-го жителя Земли. Патогенная бактерия *Helicobacter pylori*, вызывающая воспаления слизистой желудка отмечается у 62-94 % взрослых.»¹ Решением этих проблем является разработка лекарственных препаратов отхаркивающего и противоязвенного действия на основе местного лекарственного растительного сырья, не уступающих зарубежным аналогам.

В настоящее время во всем мире проводятся широкомасштабные исследования по созданию и разработке состава и технологий лекарственных средств отхаркивающего и противоязвенного действия, разработке современных безвредных лекарственных средств на основе растительного сырья, обладающих антибактериальными, регенерирующими, повышающими иммунитет, общеукрепляющими, спазмолитическими свойствами. Необходимо создать эффективную технологию производства лекарственных препаратов на основе сырья, используемого для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. В этой связи основным направлением развития отечественной фармацевтической промышленности является политика импортозамещения, которая проявляется в уменьшении доли лекарственных препаратов, производимых за рубежом, увеличении ассортимента и объема производства отечественных фармацевтических продуктов, особое внимание уделяя конкурентоспособности.

В республике особое внимание на фоне реформ, проводимых в системе здравоохранения, уделяется развитию фармацевтической промышленности, обеспечению населения качественными, безопасными и доступными лекарственными средствами. В четвертом направлении стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан намечены важные задачи дальнейшего развития фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и лечебно-профилактических предприятий доступными, эффективными лекарственными средствами и медицинскими изделиями, образованные свободные экономические зоны такие, как «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бустанлик-фарм», «Нукус-фарм» являются приоритетными направлениями развития данной отрасли.² Обеспечение населения эффективными лекарственными

¹ Информационный бюллетень ВОЗ. 2015/2

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» // «Народное слово», 8 февраля 2017 года

препаратами, создание новых, высокоэффективных лекарственных средств из местного сырья растительного происхождения является одной из приоритетных задач фармацевтической науки.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента № УП-4947 от 7 февраля 2017 г «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-3532 от 14 февраля 2018 г «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», № ПП-3489 от 23 января 2018 г «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых 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».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации¹. Теоретическими и экспериментальными аспектами создания лекарственных средств на основе сырья природного происхождения занимаются во многих научных центрах и организациях, таких как университет Ратгерса, Иллинойский университет (Нью Джерси, Урбана-Шампейн, США), Марбургский университет (Германия), Копенгагенский фармацевтический университет (Дания), университет Кинки (Япония, Осака), Мазандаранский университет медицинских наук, Научно-исследовательский центр традиционной и комплементарной медицины (Иран, Сари), а также Курский медицинский университет, Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Пермская государственная фармацевтическая академия (Россия), Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (Узбекистан).

В результате проведенных научных исследований разработана новая стратегия поиска биологически активных веществ природного происхождения (университет Ратгерса, США), теоретически и экспериментально обоснованы различные новые свойства *Alcea rosea* L. семейство мальвовых (Mashhad University of Medical Sciences, Iran), кроме того, шток-роза, предложена как источник полисахаридов (Курский медицинский университет, Россия), разработаны противокашлевые многокомпонентные лекарственные средства растительного происхождения «Глэсон», «Термоксол», (Россия), предложены рациональные технологии получения

¹ Обзор международных научных исследований по теме диссертации www.ratgers-university.de, www.illinois-university, www.frankfurt-university, www.uni-marburg.de, www.ataumi.edu.tr, www.pb.edu.pl, www.units.it, www.mazandaron-university, www.pharmacy.ku.dk, www.uzkfiti.uz и другие источники.

сиропа и капсул отхаркивающего действия, технологические стадии и основные параметры процессов.

Во всем мире проводится ряд исследований по производству лекарственных средств отхаркивающего и противоязвенного действия, включая следующие приоритетные направления: разработка лекарственных форм в виде таблеток, капсул и сиропа, содержащих фитокомплексы из природного растительного сырья; определение качественных норм безопасности и нормализация биофармацевтических особенностей.

Степень изученности проблемы. Исследователями M.Ahmadi, A.K. Rad, Z.Rajaei, M.A.R.Hadjzadeh, N.Mohammadian, Tabasi (Иран) изучены свойства экстракта корней *Alcea rosea* L. в качестве профилактического и лечебного средства при этиленгликоль-индуцированной уролитиазы у крыс.¹

О.Д.Барнаулов, О.А.Маничева, Н.А.Трухаева, И.С.Кожина, Н.Е.Фокина, И.Л.Дроздова посвятили свои научные изыскания *Alcea rosea* L. как источника полисахаридов.²

Большой вклад в разработке препаратов на основе шток-розы внесли ученые Узбекистана Х.Х. Халматов, С.А.Салихов, Д.А.Рахимов, У.М. Азизов, Х.У.Алиев. Ими изучен местный вид шток-розы розовой, накопление водорастворимых полисахаридов в различных ее органах от фазы вегетации и проведен анализ их химического состава. Также С.А. Салиховым и др. изучены композиции шток-розы с солодкой и применение их в народном хозяйстве.³

В данной диссертационной работе впервые на основе корней и стеблей шток-розы розовой созданы противокашлевые и противоязвенные лекарственные препараты, разработаны технологии их производства и методы стандартизации, изучены биофармацевтические и фармакологические свойства разработанных препаратов и раскрыты научные основы применения их в медицинской практике.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана и научно-исследовательских работ УзКФИТИ согласно контрактов: П.15-24 «Создание и разработка технологии отхаркивающего и противовоспалительного лекарственного средства на основе сухих экстрактов корней солодки и шток-розы» (2003-2005), А-10-005 «Создание и разработка технологии лекарственного средства для лечения воспалительных процессов на основе

¹Ahmadi M., Rad A.K., Rajaei Z., Hadjzadeh M.A.R., Mohammadian N., Tabasi A. Alcea Rosea root extract as a preventive and curative agent in ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *Ind. J Pharmacol* 44 (3): 304-307.

²Барнаулов О.Д., Маничева О.А., Кожина И.С., Трухалева Н.А. Фармакологические свойства полисахаридов из стеблей шток-розы розовой // Тез.докл. IX конф. «Изобретательство и рационализация в медицине и мед. промышленности». – Л., 1984. – С.222-224.

³Салихов С.А. Совмещение солодки в мелиоративной культуре со шток-розой // «Изучение и использование солодки в нар. хозяйстве СССР»: материалы науч. сообщ. 4 Симпоз. Алма-Ата, 1991.1. С. 104-107.

сухого экстракта стеблей шток-розы» (2006-2008), ИТД-12-008 «Создание и разработка технологии противовоспалительного лекарственного средства на основе смеси сухих экстрактов стеблей шток-розы и корней солодки» (2009-2011), А-11-005 «Создание и разработка технологии отхаркивающего сиропа на основе местного сырья» (2012-2014), А-11-007 «Разработка технологии капсулированной лекарственной формы противовоспалительного и отхаркивающего препарата «Глицирозин» (2012-2014), И-2016-6-2 «Организация производства противовоспалительного препарата «Глицирофит» на основе местного растительного сырья» (2016-2017), НТП-11 «Разработка технологий новых лекарственных средств на основе местного, природного и синтетического сырья».

Целью исследования является разработка состава и технологий новых эффективных лекарственных средств отхаркивающего и противовоспалительного действия на основе *Alcea rosea* L.

Задачи исследования:

изучение условий и проведение оптимизации основных технологических параметров процесса экстракции, сушки и получения сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой;

разработка технологии производства сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой в опытно-промышленных условиях с выдачей Опытно-промышленных и Промышленных регламентов;

разработка методов стандартизации сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой с выдачей фармакопейных статей (ФС) на субстанции;

разработка научно-обоснованных составов и технологий производства, методов стандартизации и контроля качества таблеток «Альцеум», «Глицирозин», капсул «Глицирозин», «Гастрофит», «Глицирофит», сиропа «Пульмостим» с выдачей фармакопейных статей предприятия (ФСП) и опытно-промышленных технологических регламентов (ОПР);

представление разработанных лекарственных препаратов на основе шток-розы розовой и полученных материалов исследований в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз с целью получения разрешения на медицинское применение и производство.

В качестве **объектов исследования** использованы сухие экстракты и готовые лекарственные препараты на основе корней и стеблей шток-розы розовой.

Предметом исследования является определение биологически активных веществ сырья, разработка технологии получения сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой и их лекарственных форм на их основе: таблеток, капсул, сиропа.

Методы исследования. В исследованиях использованы технологические, физические, физико-химические, биофармацевтические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

созданы новые лекарственные препараты таблетки «Альцеум» и «Глицирозин», капсулы «Глицирозин», «Гастрофит», «Глицирофит» и комбинированный сироп «Пульмостим» на основе сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой;

впервые разработаны технологии отхаркивающих препаратов таблеток и капсул «Альцеум» и «Глицирозин», применяемых при воспалениях верхних дыхательных путей; противовоспалительных препаратов капсул «Гастрофит» и «Глицирофит», применяемых при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки;

впервые на основе 5-ти местных лекарственных растений (корней шток-розы розовой, корней солодки голой, листьев подорожника большого, плодов шиповника и травы термопсиса) разработана технология и выбран оптимальный состав нового оригинального лекарственного средства – комбинированного сиропа «Пульмостим»;

разработаны методы контроля качества и стандартизации сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой и полученных на их основе новых лекарственных форм;

на основе доклинических фармакологических исследований и клинических испытаний определены фармакотерапевтическая активность и безвредность разработанных лекарственных средств.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

разработаны лекарственные препараты «Альцеум», «Глицирозин», «Пульмостим», «Гастрофит», «Глицирофит», применяемые при воспалениях дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта;

таблетки «Альцеум» и «Глицирозин» (Свидетельство №04-07, Свидетельство №05-07) разрешены к применению в медицинской практике;

разработаны опытно-промышленные регламенты на сухой экстракт корней шток-розы, сухой экстракт стеблей шток-розы, таблетки «Альцеум» и «Глицирозин», капсулы «Глицирозин» и сироп «Пульмостим».

Достоверность результатов исследования. Полученные результаты исследований подтверждены на основе современных физико-химических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов анализа. Проведенные исследования апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется возможностью производства оригинальных лекарственных средств на основе местного растительного сырья, не уступающих по терапевтической эффективности зарубежным препаратам-аналогам при значительно меньшей себестоимости.

Практическая значимость работы заключается в том, что на основании полученных данных сухие экстракты шток-розы розовой и полученные лекарственные препараты на их основе рекомендованы в медицинскую практику в качестве эффективных средств, проявляющих отхаркивающее и

противоязвенное действие; предлагаемые лекарственные препараты внедрены в промышленное производство.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследований по разработке технологий отхаркивающих и противоязвенных лекарственных средств:

на сироп «Пульмостим» получен патент на изобретение Агентства по интеллектуальной собственности (№ IAP05436, от 24.07.2017 г.). В результате данного научного исследования состав нового сиропа на основе комбинации местных лекарственных растений дает возможность эффективного лечения заболеваний верхних дыхательных путей;

Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз утверждены нормативные документы на корни шток-розы розовой, экстракт корней шток-розы розовой сухой, стебли шток-розы розовой, экстракт стеблей шток-розы розовой сухой, таблетки «Альцеум», таблетки «Глицирозин», капсулы «Глицирозин» (ФС 42 Уз-0613-2017; ФС 42 Уз-1067-2017; ФС 42 Уз-1369-2017; ФС 42 Уз-1370-2017; ВФС 42 Уз-1068-2007; ВФС 42 Уз-1069-2007; ФСП 42 Уз-22815978-2017). Полученные составы дают возможность эффективного лечения заболеваний верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта;

получено разрешение Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники на медицинское применение и производство сухого экстракта корней и стеблей шток-розы розовой (Регистрационное удостоверение №07-384/1, 2012 г.; №08/499/2, 2012 г.). Утверждение данных нормативных документов указывает на возможность производства экономически эффективных лекарственных средств на основе отечественного лекарственного растительного сырья;

препараты «Альцеум» и «Глицирозин» (Свидетельство №04-07, Свидетельство №05-07, Регистрационное удостоверение №01572/06/17) разрешены к применению в медицинской практике;

налажено производство сиропа «Пульмостим» (акт внедрения, 14.04.2016 г.) и капсул «Глицирофит» (акт внедрения, 21.12.2017 г.) на ООО «LAFZ». В результате этого освоены технологии получения препаратов «Пульмостим» и «Глицирофит» и их производство позволит сократить импорт подобных препаратов.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 3-х международных и 18-ти республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации получен 1 патент и опубликовано 49 научных работ, в том числе 11 статей, из которых 10 в республиканских и 1 в иностранных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертации.

Объем и структура диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 170 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современное состояние фитопрепаратов отхаркивающего и противоязвенного действия на основе лекарственных растений»** приводятся обобщенные литературные сведения о значении и применении лекарственных растений и препаратов на их основе в практической медицине, сведения о шток-розе как источнике ценных фармакологически активных веществ.

Во второй главе диссертации **«Объекты и методы оценки качества»** приведены обоснование выбранных объектов исследования, данные об основных и вспомогательных веществах и сведения о физических и физико-химических методах использованных в работе. В исследованиях кроме методов Государственной Фармакопеи, использованы такие физико-химические методы, как высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, хромато-масс спектроскопия, гравиметрия.

Третья глава диссертации **«Исследования по разработке технологии получения сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой»** посвящена разработке технологий сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы, подбору оптимальных условий процесса экстракции, оптимизации и моделирования процесса экстрагирования, отработке технологии производства сухих экстрактов в опытно-промышленных условиях.

В качестве сырья для получения сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы были использованы корни и стебли соответственно. Результаты товароведческого и химического анализов корней и стеблей представлены в табл.1.

С целью получения сухого экстракта из шток-розы исследованы способы экстракции ВРПС, изучено влияние различных факторов на процесс экстракции: такие как степень измельчения сырья, зависимость выхода ВРПС от температуры и времени, влияние гидромодуля.

Для подбора оптимальных условий проводились опыты с сырьем, имеющим различную степень измельчения – прохода через сито с диаметром отверстий менее 1 мм; 1,0-2,5 мм и более 2,5 мм. Оптимальная величина

помола составила 1,0-2,5 мм. При этом выход ВРПС был больше, чем при помоле более 2,5 мм. При чрезмерно тонком помоле (менее 1,0 мм) вытяжкаполучалась мутная и трудно фильтрующаяся. На основании этих данных для дальнейших исследований было использовано сырье с размером измельчения 1,0-2,5 мм.

Таблица 1

Результаты товароведческого и химического анализов корней и стеблей шток-розы

№партии и	Результаты анализов, %					
	потери в массе при высу- шивании	зола		кол-во полиса- харидов в сырье	мине- ральная примесь	органи- ческая примесь
		общая	нераст. в 10%р-ре НСI			
в корнях шток-розы розовой						
1	7,61	9,01	0,82	8,23	0,2	0,6
2	8,35	8,32	0,65	8,26	0,3	0,8
3	8,84	9,43	0,90	7,63	0,7	0,5
4	9,43	8,61	0,70	7,98	0,5	0,6
5	9,17	8,32	0,91	8,22	0,5	0,4
в стеблях шток-розы розовой						
1	6,69	6,23	0,71	2,9	0,49	0,78
2	6,71	6,70	0,69	3,01	0,47	0,71
3	6,84	6,48	0,75	2,93	0,44	0,80
4	6,58	6,39	0,66	3,07	0,50	0,69
5	6,72	6,53	0,74	2,93	0,46	0,73

На скорость экстракции растительного сырья большое влияние оказывает температурный фактор. В связи с этим, было изучено влияние температуры на выход ВРПС в интервалах 30-40, 50-60, 70-80 и 90-100 °С. С повышением температуры экстракции увеличивался выход ВРПС. При 70-80 °С истощение сырья наступает быстрее, и полученный экстракт содержит больше полисахаридов. Дальнейшее повышение температуры было нецелесообразным, так как не обеспечивает ощутимого повышения выхода ВРПС. На основании полученных данных наиболее оптимальной была принята температура 70-80 °С.

Для выбора оптимального гидромодуля экстракцию сырья со степенью измельчения 1,0-2,5 мм при температуре 70-80 °С проводили при соотношении 1:10, 1:20, 1:30, 1:40 и 1:50. С увеличением значения гидромодуля выход ВРПС возрастает. При гидромодулях 1:40 и 1:50 выход ВРПС не так велик по сравнению с 1:30. С целью исключения большого расхода экстрагента нами выбран в качестве оптимального гидромодуль 1:30.

Исследовалось также влияние времени на процесс экстракции. Временной режим изучали в интервалах от 20 до 50 мин и было установлено, что оптимальным временем экстракции является – 30 мин.

Результаты исследований приведены в таблице 2.

Статистический анализ результатов исследования показал, что оптимальными условиями проведения процесса экстракции являются: температура экстракции – 70-80⁰С, время экстракции – 30 мин, гидромодуль

Таблица 2

Влияние степени измельчения на процесс экстракции и зависимость выхода ВРПС от температуры, гидромодуля и времени

Условия экстракции		Выход ВРПС в экстракте корней, %	Выход ВРПС в экстракте стеблей, %
Размер фракций (проход через сито диам. отверстий), мм	менее 1,0	7,9	3,3
	1,0-2,5	8,5	2,6
	более 2,5-3,0	4,4	1,34
Температура экстракции, ⁰ С	30-40	4,1	1,1
	50-60	5,8	1,5
	70-80	8,5	2,6
	90-100	8,5	2,6
Гидромодуль	1 : 10	4,4	1,4
	1 : 20	6,1	1,8
	1 : 30	8,8	2,6
	1 : 40	8,9	2,7
	1 : 50	8,9	2,77
Время, мин	20	7,1	2,1
	30	8,4	2,6
	40	8,5	2,6
	50	8,51	2,61

- 1:30, степень измельчения сырья – 1,0-2,5 мм. При проведении процесса при найденных оптимальных условиях выход действующих веществ составляет не менее 8% от массы корней и не менее 2% от массы стеблей.

Содержание полисахаридов, влажность, зольность, органические и минеральные примеси определяли по методикам, указанным в ГФ XI изд.

На рис.1 приведена технологическая схема, на рис.2 собранная аппаратурная опытно-промышленная установка производства сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой.

В экстрактор 3, снабженный ложным днищем, сдвойным слоем бельтинга, рубашкой, мешалкой и обратным холодильником через люк загружают измельченносырье со стадии ВР 1.2. Из мерника 2 экстрагент (дистиллированная вода) самотеком поступает в экстрактор 3, включают мешалку, вентиль подачи пара в рубашку. Через 30 мин с момента достижения температуры в экстракторе до 70-80 ⁰С отключают подачу пара, мешалку. Первый экстракт в горячем виде через нижний спуск сливают в сборник 4. Вторую экстракцию также проводят водой, при температуре 70-80 ⁰С в течение 30 мин. Экстракт сливают в сборник 4. Третью экстракцию проводят аналогично. Полученные экстракты объединяют и фильтруют на нутч-филтре 5 и подают на стадию упаривания.

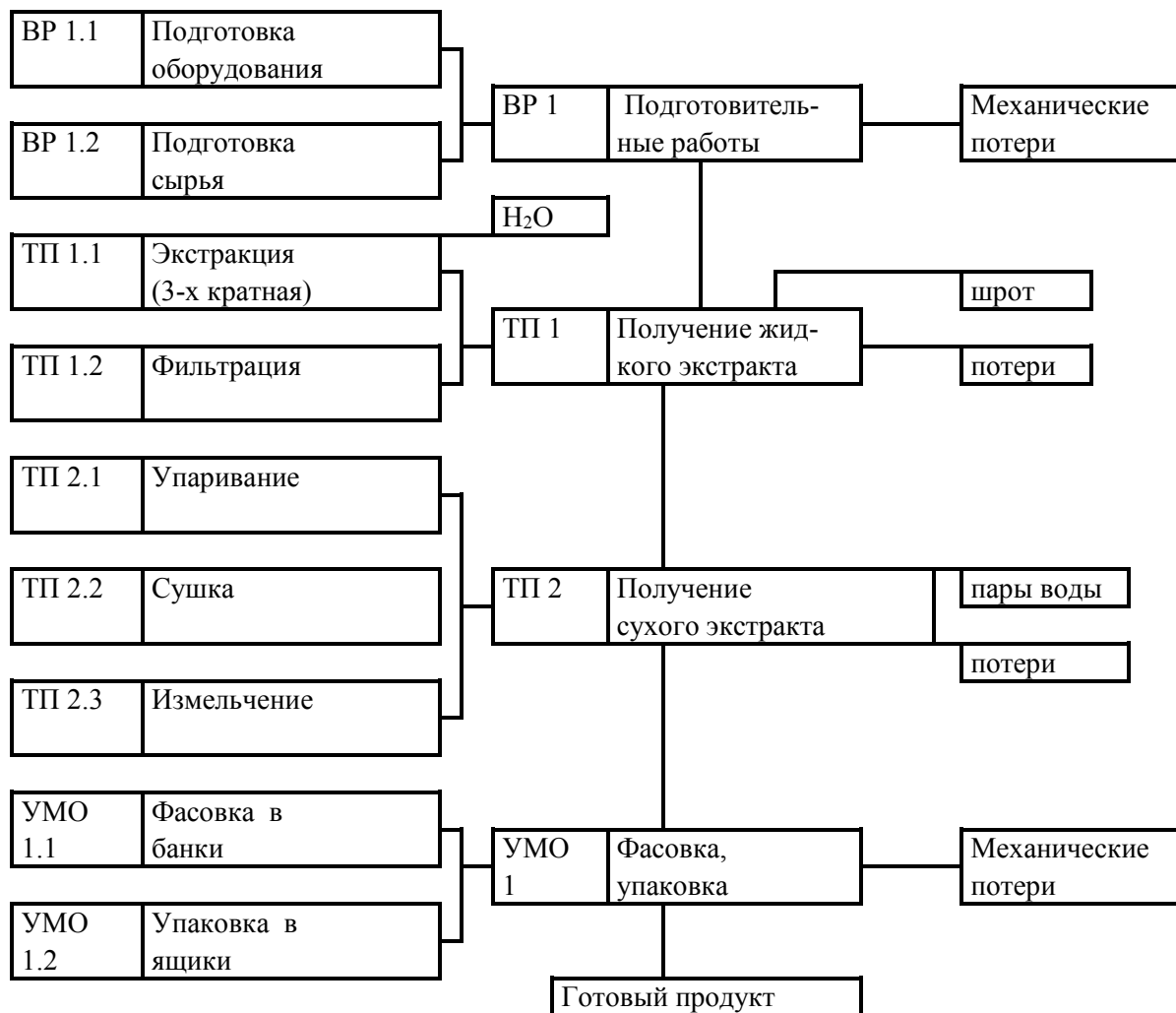


Рис.1. Технологическая схема производства сухого экстракта шток-розы

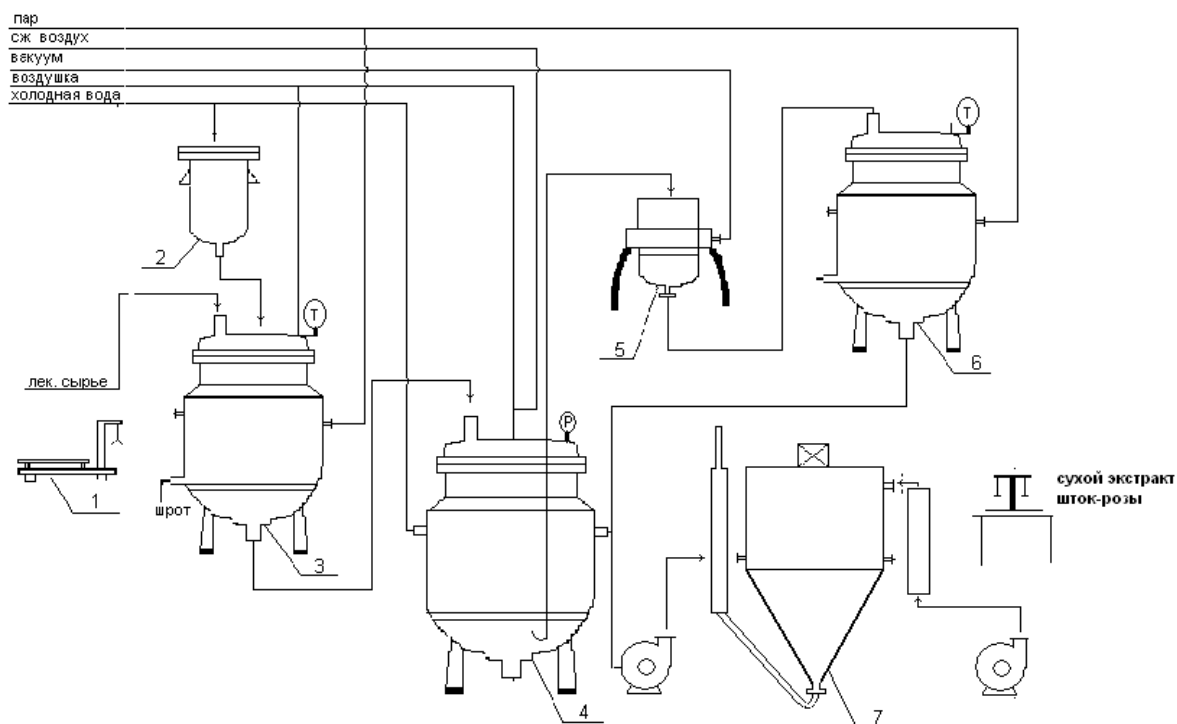


Рис.2. Аппаратурная схема производства сухого экстракта шток-розы

На стадии ТП.2 производится упаривание фильтрата в испарителе 6 под вакуумом при температуре 60-70⁰С. Сгущенный экстракт собирается в сборнике 8, затем высушивается на распылительной сушилке 7.

Готовый экстракт коричневого или темно-коричневого цвета, со своеобразным запахом и сладким вкусом, хорошо растворим в воде, плохо растворим в спирте, не растворим в органических растворителях.

Оценку качества сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой проводили в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Экстракты» (ГФ XI, вып. 2) и соответствующей НД. Проведенные исследования позволили установить показатели качества образцов экстрактов, которые приведены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты определения качественных показателей сухих экстрактов шток-розы розовой

Определяемый показатель	Требования по НД		Результаты анализов
	Экстракт корней	Экстракт стеблей	
Описание	Аморфный гигроскопичный порошок коричневого цвета, своеобразного запаха	Аморфный гигроскопичный порошок светло-коричневого цвета, своеобразного запаха	соот
Подлинность	полисахариды	полисахариды	соот
Потеря в массе при высушивании	не более 5 %	не более 5 %	соот
Тяжелые металлы	не более 0,01	не более 0,01	соот
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие не более 10 ⁴ общего числа аэробных бактерий, не более 10 ² общего числа грибов, и не более 10 ² энтеробактерий. Отсутствие Escherichiacoli, Pseudomonasaeruginosa и Staphylococcus aureus	В 1 г препарата допускается наличие не более 10 ⁴ общего числа аэробных бактерий, не более 10 ² общего числа грибов, и не более 10 ² энтеробактерий. Отсутствие Escherichiacoli, Pseudomonasaeruginosa и Staphylococcus aureus	соот
Количественное определение, %	Суммы полисахаридов не менее 20 %	Суммы полисахаридов не менее 8 %	соот

Как видно из таблицы 3, содержание сухого остатка – не менее 5 %, содержание полисахаридов в образце корней не менее 20 %, в образце стеблей не менее 8 %, тяжелых металлов не более 0,01 %. Микробиологическая чистота лекарственной формы соответствует предъявляемым к ней требованиям.

На основании полученных результатов на опытно-производственном участке УзКФИТИ создана опытно-промышленная установка для производства опытных партий сухих экстрактов шток-розы розовой и утверждены промышленный и опытно-промышленный регламенты (ПР 42

Уз-038731-04610617-1042-2009 от 14 июля 2008 г и ОПР от 28 декабря 2007 г.).

Утверждены ФС 42 Уз-1067-2017 на экстракт корней шток-розы розовой сухой и ФС 42 Уз-1370-2017 на экстракт стеблей шток-розы розовой сухой.

В четвертой главе диссертации «**Изучение химического состава и разработка методов стандартизации сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой**» приводятся результаты по изучению их химического состава, а именно моносахаридного, элементного, аминокислотного составов, стандартизации полученных сухих экстрактов, разработке методик и проектов ВФС.

Сухой экстракт аморфный гигроскопичный порошок светло-коричневого цвета со специфическим запахом. Также были определены такие показатели, как потеря в массе при высушивании, содержание тяжелых металлов и основных действующих веществ.

Результаты физико-химических исследований опытных образцов приведены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты физико-химических исследований опытных образцов сухих экстрактов шток-розы розовой

Подлинность		Содерж. экстрактивных веществ		Потеря в массе при высушивании, %		Тяжелые металлы	Микробиол. чистота
осаждение спиртом	реакция с реакт. Фелинга	экстракт корней	экстракт стеблей	экстракт корней	экстракт стеблей		
соот.	соот.	21,65	10,69	4,2	6,11	менее 0,01 %	соот.
		20,89	10,70	3,7	6,23		
		20,76	10,62	3,2	6,70		
		21,25	10,69	3,5	6,09		
		20,48	10,58	3,8	6,14		

С целью более глубокого исследования корней и стеблей шток-розы и полученных сухих экстрактов изучен их химический состав. Для выделения биологически активных веществ растительное сырье экстрагировали водой, фильтровали, сгущали под вакуумом и сушили в распылительной сушилке методом форсунчатого распыления. Выход экстрактивных веществ из стеблей и корней составляет 18% и 22% соответственно.

В целях утилизации растительных отходов, после экстракции горячей водой, последовательно выделяли пектиновые вещества (ПВ), содержание и моносахаридный состав которых приведены в табл.5.

Таблица 5

Содержание и моносахаридный состав ПВ в различных органах *A.rosea*

Орган	Тип полисахарида	Выход, %	Соотношение сахаров					
			Rham	Ara	Xyl	Glc	Gal	UA
Стебли	ПВ	4,3	4,5	1,0	сл.	сл.	4,2	+
	ГМЦ	26,6						
Корни	ПВ	2,3	18,0	3,0	сл.	сл.	1,0	+
	ГМЦ	14,1						

Из данных таблицы видно, что в стеблях количественно преобладают ПВ и ГМЦ. После переосаждения спиртом, деминерализации и сушки ПВ из стеблей представляют собой порошок с кремовым оттенком, хорошо растворимый в воде, с образованием коллоидного раствора, имеет $[\alpha]_D^{20} + 170$ (С.0,5.вода), что свидетельствует о α -конфигурации гликозидной связи между остатками уроновых кислот. Содержание уроновых кислот – 49 %. ИК-спектр (ν , см^{-1}) : 3600-3200, 2500, 1640, 1350, 1265, 1230, 1100, 830, 710, подобен спектрам ПВ высших растений. Пектин состоит из остатков арабинозы, глюкозы, рамнозы, галактозы, ксилозы и галактуроновой кислоты, которая образует основную цепь.

Гемицеллюлоза из стеблей (26,6 %) и корней (14,1 %) представляет собой светло-коричневый аморфный порошок. Водные растворы ГМЦ не дают реакцию на крахмал. В гидролизате обнаружили галактозу, глюкозу, ксилозу, арабинозу, рамнозу и галактуроновую кислоту.

Образцы сухих экстрактов из стеблей и корней растворяются в воде, образуют вязкие растворы слизистого характера, при подщелачивании раствором аммиака или едкого натра дают желтое окрашивание (наличие слизи). Экстракты не содержат крахмала, о чем свидетельствует отрицательная реакция с йодом.

В сухом экстракте стеблей и корней содержатся 16% и 20% водорастворимых полисахаридов (слизи) соответственно. Последние выделяли растворением сухих экстрактов при комнатной температуре с последующим осаждением спиртом.

Маточный спиртовой раствор упаривали до сиропа и БХ определили наличие глюкозы, галактозы, арабинозы и олигосахаридов на уровне значения R_f сахарозы.

В продукте полного кислотного гидролиза слизистого полисахарида из сухих экстрактов стеблей методом БХ и ГЖХ идентифицировали рамнозу, арабинозу, глюкозу и галактозу в соотношении 17,6:2:1:2,8 соответственно, а также галактуроновую и глюкуроновую кислоты. В гидролизате слизи из сухих экстрактов корней также обнаружены рамноза, арабиноза, глюкоза, галактоза в соотношении 20:2:1:1 и те же уроновые кислоты. Следует отметить, что в образцах слизей значительно преобладает рамноза.

При изучении химического состава сухих экстрактов стеблей и корней отмечено наличие моносахаридов, олигосахаридов, слизи, микроэлементов и белков.

Пятая глава диссертации **«Разработка технологии лекарственных препаратов на основе сухих экстрактов корней и стеблей шток-розы розовой»** посвящена разработке технологии лекарственных препаратов, а именно таблеток Альцеум, Глицирозин, капсул Глицирозин, Гастрофит, Глицирофит, сиропа Пульмостим.

Таблетки сухого экстракта корней шток-розы розовой условно названы «Альцеум».

Разработка технологии таблеток Альцеум. Для получения таблеток на основе сухого экстракта шток-розы были проведены исследования по изучению его технологических характеристик.

Результаты исследований приведены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты изучения технологических свойств сухого экстракта корней шток-розы розовой

№	Исследуемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты
1	Фракционный состав: + 2500 - 2500 + 1000 - 1000 + 500 - 500 + 250 - 250 + 125 - 125	мкм, %	- 1,4 13,8 69,0 14,6 1,2
2	Сыпучесть	кг/с · 10 ⁻³	1,840
3	Насыпная плотность	кг/м ³	440,0
4	Прессуемость	Н	80,7
5	Коэффициент уплотнения	-	2,90
6	Остаточная влажность	(70 ⁰ С), %	8,0

Как видно из данных табл.6, сухой экстракт корней шток-розы показал непозитивные технологические характеристики. Для их улучшения в состав таблеток вводили различные виды и количества вспомогательных веществ.

В табл.7 представлены несколько составов исследуемых таблеток альцеум.

Таблица 7

Составы для приготовления таблеток альцеум

Ингредиент	Состав1	Состав2	Состав3	Состав4	Состав5	Состав6	Состав7
Субстанция альцеума	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
МКЦ «Интроцел»	0,130	0,100	0,345	0,100	-	-	0,200
Натрия хлорид	-	-	-	0,095	0,098	0,0485	-
Натрия гидрокарбонат	-	0,0465	-	0,100	0,098	0,0485	-
Крахмал картофельный	0,116	-	-	-	-	-	0,145
Кальция стеарат	0,004	0,0035	0,005	0,005	0,004	0,003	0,005
Средняя масса	0,400	0,350	0,500	0,500	0,400	0,300	0,500

Наиболее оптимальным составом был выбран состав №5, так как данный состав удовлетворяет физико-механическим показателям таблеток (табл.7). Таблетки Альцеум стандартизировали исходя из требований TSh2-01:2002 «Стандарты качества лекарственных средств, основные положения» и ГФ XI.

Утверждена ВФС 42 Уз-1068-2007 на таблетки «Альцеум» и получено удостоверение №04-07 от 31.08.2007 г «Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники» МЗ РУз на медицинское применение.

Разработка технологии таблеток Глицирозин.

Целью наших дальнейших исследований явилось создание и

стандартизация нового эффективного противовоспалительного и отхаркивающего препарата на основе местного сырья сухих экстрактов корней шток-розы и солодки. Для этой цели были исследованы различные соотношения комбинации смеси сухих экстрактов корней шток-розы и солодки.

Для выбора оптимального соотношения изучаемых экстрактов, в скрининговых опытах изучено противовоспалительное действие сухого экстракта корней шток-розы и солодки в соотношениях 1:1, 1:2, 2:1, 3:1 и 1:3 и было доказано, что оптимальным составом смеси сухих экстрактов корней шток-розы и солодки, показывающий наиболее высокий отхаркивающий и противовоспалительный эффект является соотношение 2:1.

Композиция сухих экстрактов корней шток-розы розовой и солодки в соотношении 2:1 условно названа «Глицирозин».

С целью научного обоснования вида и количеств вводимых в состав таблеток вспомогательных веществ и оптимального способа таблетирования изучены физико-химические и технологические свойства субстанции глицирозина. Результаты исследований приведены в таблице 8.

Таблица 8

Результаты изучения технологических свойств субстанции «Глицирозина»

№	Изучаемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты
1	Фракционный состав: + 2500 - 2500 + 1000 - 1000 + 500 - 500 + 250 - 250 + 125 - 125	мкм, %	- 0,8 10,8 69,6 17,6 1,2
2	Сыпучесть	кг/с · 10 ⁻³	1,70
3	Насыпная плотность	кг/м ³	425,0
4	Прессуемость	Н	80,0
5	Коэффициент уплотнения	К	2,95
6	Остаточная влажность	(70 ⁰ С), %	6,0

Как видно из данных табл.8, субстанция глицирозина обладает непозитивными технологическими характеристиками. Для их улучшения в состав таблеток вводили различные виды и количества вспомогательных веществ.

В предварительных экспериментах мы использовали прессуемые массы по нескольким составам с последующим изучением технологических свойств и физико-механических показателей таблеток, полученных из них. В табл.9 представлены несколько составов исследуемых таблеток.

Исходя из вышеизложенного, наиболее оптимальным составом выбран состав №4, так как данный состав показал наиболее позитивные технологические характеристики и удовлетворяет физико-механическим показателям таблеток. Результаты изучения технологических свойств прессуемых масс и физико-механических показателей таблеток глицирозина приведены в табл.10.

Таблица 9

Составы для приготовления таблеток «Глицирозин»

Ингредиент	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6
Субстанция глицирозина	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Винная кислота	-	-	-	0,18	-	0,100
Натрия гидрокарбонат	-	-	-	0,066	-	0,047
МКЦ «Интроцел»	0,130	0,100	0,345	-	0,200	-
Крахмал картофельный	0,116	0,047	-	-	0,145	-
Кальция стеарат	0,004	0,003	0,005	0,004	0,005	0,003
Средняя масса	0,450	0,300	0,500	0,400	0,500	0,300

Таблица 10

Результаты изучения технологических свойств прессуемых масс и физико-механические показатели таблеток Глицирозина

Изучаемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты
I. Технологические показатели таблеток:		
Фракционный состав: + 2500		-
- 2500 + 1000	мкм, %	5,6
- 1000 + 500		50,4
- 500 + 250		32,7
- 250 + 125		7,2
- 125		4,1
Прессуемость	Н	45,0
Насыпная плотность	кг/м ³	620,0
Сыпучесть	кг/с·10 ⁻³	8,36
Коэффициент сжатия	--	2,2
Остаточная влажность	(70 ⁰ C), %	4,2
II. Качественные показатели таблеток:		
Внешний вид		темно-коричн. табл. цилиндр. формы с вкрап.
Отклонения от средней массы	г, %	0,400 ± 3,3
Высота	мм	3,8
Распадаемость	с	600
Прочность: - на истирание	%	98,9
- на сжатие	Н	40,0

Таким образом, таблетки Глицирозина со средней массой 0,400 г, удовлетворяют требованиям ГФ XI.

Утверждена ВФС 42 Уз-1069-2007 на таблетки Глицирозин и получено удостоверение №05-07 от 31.08.2007 г «Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники» МЗ РУз на медицинское применение.

Разработка технологии капсул «Глицирозин».

В целях поиска лекарственной формы, обеспечивающей эффективность лекарственного вещества, мы посчитали, целесообразно, не останавливаться на одном препарате на основе сухого экстракта шток-розы розовой, а продолжить исследования по разработке технологии других лекарственных форм, например, твердых желатиновых капсул.

Целью наших дальнейших исследований явилась разработка технологии получения капсулированной лекарственной формы Глицерозина.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить ряд задач, связанных с выбором оптимального гранулометрического состава для получения готовой лекарственной формы в виде капсул.

Поскольку субстанция Глицерозина гигроскопична, и как было сказано выше, обладает неудовлетворительной сыпучестью, то заполнение твердых желатиновых капсул экстрактом затруднено. В процессе разработки технологии таблеток Глицерозина было установлено, что в гранулированной форме значительно снижается гигроскопичность субстанции. Поэтому перед нами стояла задача создать качественный препарат в виде капсул, который отвечал бы комплексу требований, предъявляемым к капсулам.

Решение нашей задачи было упрощено ввиду определения режима гранулирования смеси экстрактов с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) и тем, что она является одним из наиболее широко применяемых в фармацевтической промышленности вспомогательных веществ.

В ГФ XI указано, что размер гранул, определяемым ситовым анализом, должен находиться в пределах 0,2-3,0 мм. Количество мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5%. Кроме того, для обеспечения качества нового препарата были учтены дополнительные требования к гранулам, такие как сыпучесть и прочность. Данные показатели являются важными характеристиками гранул с технологической точки зрения обеспечения процесса дозирования, транспортировки, а также влияют на стабильность готовых лекарственных форм.

При гранулировании субстанции Глицерозина были получены гранулы, отвечающие предъявляемым требованиям. Размер частиц находился в пределах 0,2-3,0 мм и количество мелких и более крупных гранул не превышало 5 %. Остаточная влажность субстанции составила $(3,11 \pm 0,21)\%$, сыпучесть – $(9,43 \pm 0,19)$ г/с, насыпная плотность – $(0,78 \pm 0,04)$ г/см³. В оптимальных условиях было наработано пять серий гранул Глицерозина. В таблице 11 приведены результаты качественных показателей полученных гранул.

Таблица 11

Технологические свойства гранул субстанции Глицерозина

№ п/п	Насыпная плотность, г/см ³	Сыпучесть, г/с	Остаточная влажность, %
1	0,74	9,21	2,97
2	0,79	9,24	2,72
3	0,77	9,58	3,11
4	0,81	9,65	3,55
5	0,79	9,49	3,21

Определение фракционного состава полученных гранул в диапазоне (0,2-2,0) мм показало, что доля фракции необходимого размера составила $(97,05 \pm 1,1)$ %, что соответствует требованиям, предъявляемым ГФ к гранулам. Результаты отражены на рисунке 3.

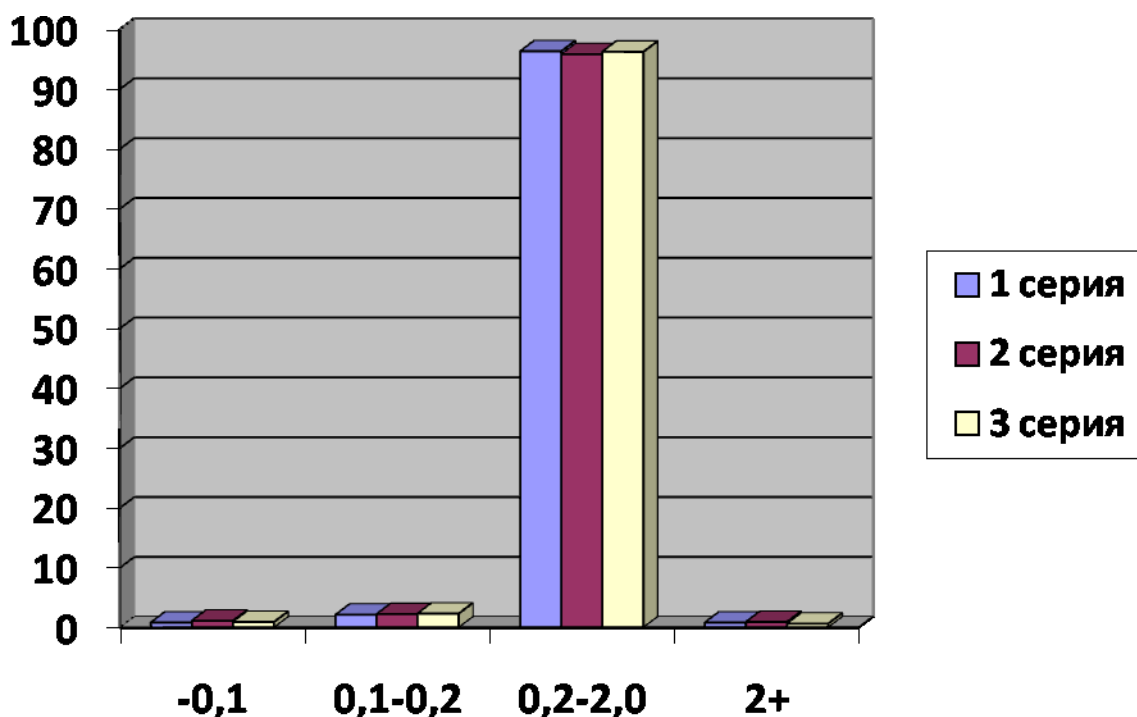


Рис. 3. Распределение гранул по фракциям при гранулировании

Выбор размера капсул для фасовки гранулята. Так как полученные гранулы соответствуют требованиям и с учетом насыпной плотности, нами выбраны твердые желатиновые капсулы №0. Капсулы были наполнены гранулами и проанализированы по технологическим показателям.

Состав на одну капсулу: субстанции глицирозина - 0,15 г (в т.ч. экстракта *Alcea rosea* сухого - 0,1 г, экстракта *Glycyrrhiza glabra* сухого - 0,05 г), МКЦ – 0,1 г. Масса содержимого 1 капсулы – 0,25 г.

Таблица 12

Результаты определения качественных показателей капсул «Глицирозина»

Определяемый показатель	Требования по НД	Результаты анализов
Описание	Капсулы размером “0”, содержащие порошок серого цвета сладкого вкуса, с своеобразным запахом	соот
Подлинность	Качественные реакции на полисахариды и глицирризиновую кислоту	выдерживают
pH	3,5-5,5	4,7
Распадаемость, мин	Не более 20 мин	11,5
Тяжелые металлы	не более 0,01	соот
Микробиологическая чистота	Категория ЗБ. В 1 г препарата допускается наличие не более 100общего числа аэробных бактерий, не более 10общего числа энтеробактерий. Отсутствие <i>Escherichiacoli</i> , <i>Pseudomonasaeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i>	соот
Количественное определение, %	Полисахаридов, не менее 20,0 мг/капс ГК, не менее 8,0 мг/капс	24,4 8,7

Результаты оценки качества капсул «Глицирозина» приведены в таблице 12. Согласно полученным результатам, анализируемые капсулы по качественным и количественным показателям соответствуют требованиям НД.

Полученные данные использованы при разработке опытно-промышленного технологического регламента на получение капсул Глицирозина.

На основании проведенных исследований утверждена ФСП [ФСП 42 Уз-22815978-3118-2017] на капсулы Глицирозина и получено Регистрационное удостоверение №01572/06/17 от 6 июня 2017 г.

Разработка технологии капсул «Гастрофит».

В научной литературе есть данные о том, что полисахариды стеблей шток-розы проявляют противоязвенную активность. В ходе доклинических фармакологических исследований подтвердилась противоязвенная активность сухого экстракта стеблей шток-розы розовой.

Анализ сухого экстракта стеблей шток-розы розовой показал, что экстракт обладает большой гигроскопичностью и непозитивными технологическими характеристиками.

Результаты исследования физико-химических и технологических свойств субстанции представлены в таблице 13.

Таблица 13

**Результаты изучения технологических свойств сухого экстракта
стеблей шток-розы розовой**

№	Исследуемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты
1	Фракционный состав: + 2500 - 2500 + 1000 - 1000 + 500 - 500 + 250 - 250 + 125 - 125	мкм, %	- 4,5 45,5 35,2 14,8 -
2	Сыпучесть	кг/с · 10 ⁻³	2,0
3	Насыпная плотность	кг/м ³	450
4	Прессуемость	Н	70
5	Коэффициент уплотнения	К	3,6
6	Остаточная влажность	(70 ⁰ С), %	6,0

С целью устранения непозитивных технологических характеристик, в состав субстанции вводили различные виды и количества вспомогательных веществ с целью улучшения технологических свойств прессуемой массы.

В предварительных экспериментах мы использовали прессуемые массы по нескольким составам с последующим изучением технологических свойств и физико-механических показателей капсул. В табл.14 представлены составы исследуемых капсул.

Таблица 14

Составы для приготовления капсул «Гастрофит»

Ингредиент	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6
Субстанция гастропита	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
МКЦ	0,200	0,100	0,050	0,050	-	0,100
Аэросил	0,094	-	-	0,046	0,094	0,094
Крахмал	-	-	0,096	-	-	0,100
Магний стеарат	-	-			0,006	0,006
Кальция стеарат	0,006	-	0,004	0,004	-	-
Средняя масса	0,600	0,400	0,450	0,400	0,600	0,600

Исходя из вышеизложенного, наиболее оптимальным составом был выбран состав №2, так как данный состав показал наиболее позитивные технологические характеристики (табл. 15).

Данный оптимальный состав капсул на основе сухого экстракта стеблей шток-розы розовой условно назван «Гастрофит».

Таблица 15

Результаты изучения технологических свойств прессуемых масс и физико-механические показатели капсул Гастрофит

Изучаемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты
I. Технологические показатели		
Фракционный состав:	мкм, %	
+ 2500		-
- 2500 + 1000		24,0
- 1000 + 500		56,0
- 500 + 250		12,7
- 250 + 125		7,3
- 125		-
Пористость	%	45,2
Насыпная плотность	кг/м ³	600
Сыпучесть	кг/с·10 ⁻³	7,0
Угол естественного откоса	градус	40
Коэффициент уплотнения	-	3,0
Остаточная влажность	%	6,0
Прессуемость	Н	65

По результатам, приведенным в таблице 15 видно, что технологические характеристики капсулируемой массы, приготовленной по составу 2, резко улучшились по сравнению с субстанцией.

Разработана технология производства капсул Гастрофит в опытно-промышленных условиях и на основании отработки технологии утвержден ОПР (ОПР от 24 декабря 2011 г.).

Разработка технологии капсул «Глицирофит».

Как было сказано выше, на основании литературных данных полисахариды стеблей шток-розы розовой проявляют противоязвенный эффект. В ходе наших дальнейших исследований нами для усиления противоязвенного эффекта нами были изучены комбинации сухих экстрактов стеблей шток-розы и корней солодки в различных соотношениях.

Композиция сухих экстрактов стеблей шток-розы розовой и корней солодки голой в соотношении 2:1 условно названа «Глицирофит».

На основании проведенных фармакологических исследований противоязвенной активности препарата «Глицирофит» установлено, что разовая доза препарата составляет 0,3 г.

Для устранения непозитивных технологических характеристик, которые показала субстанция глицирофита в ее состав вводили наполнители с целью улучшения ее физико-механических свойств. В табл.16 приведены технологические свойства субстанции «Глицирофита».

Таблица 16

Результаты изучения технологических свойств субстанции «Глицирофита»

№	Изучаемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты
1	Фракционный состав: + 2500 - 2500 + 1000 - 1000 + 500 - 500 + 250 - 250 + 125 - 125	мкм, %	- 20,8 44,0 20,6 14,6 -
2	Пористость	%	47,7
3	Сыпучесть	кг/с · 10 ⁻³	1,70
4	Насыпная плотность	кг/м ³	425,0
5	Прессуемость	Н	80,0
6	Коэффициент уплотнения	К	2,95
7	Остаточная влажность	(70 ⁰ С), %	6,0

Как свидетельствуют данные, приведенные в табл.16, исследуемая субстанция в целом не обладает удовлетворительными технологическими характеристиками для производства капсулированной лекарственной формы, что диктует необходимость введения в ее состав вспомогательных веществ. Результаты данных исследований приведены в табл.17.

Таблица 17

Составы для приготовления капсул «Глицирофит»

Ингредиент	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6	Состав 7
Субстанция глицирофит	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
МКЦ	0,048	0,098	0,050	-	0,100	-	-
Аэросил	-	0,002	-	0,046	-	0,094	0,100
Крахмал	-	-	0,048	-	-	-	0,094
Лактоза	0,048	-	0,048	0,050	0,100	-	-
Магний стеарат	-	-	-	-	-	0,006	-
Кальция стеарат	0,006	-	0,004	0,004	-	-	0,006
Средняя масса	0,600	0,400	0,450	0,400	0,500	0,400	0,600

В качестве вспомогательных веществ были опробированы картофельный крахмал, МКЦ, лактоза ангидрид, магния стеарат, кальция стеарат в различных соотношениях. Анализ физико-химических свойств капсул проводился согласно требованиям ГФ XI. Результаты проведенного анализа

показали, что из семи исследованных составов наиболее удовлетворительные результаты были получены в составах 2 и 4. Однако, учитывая наличие производства вспомогательных веществ в Республике Узбекистан, нами выбран состав 2, как наиболее приемлемый в будущем для организации производства капсул «Глицирофит».

Результаты изучения технологических свойств капсулируемой массы, приготовленной по составу 2, представлены в табл.18.

Таблица 18

Результаты изучения технологических свойств прессуемых масс и физико-механические показатели капсул «Глицирофит»

Изучаемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты
I. Технологические показатели		
Фракционный состав: + 2500	мкм, %	-
- 2500 + 1000		28,0
- 1000 + 500		56,4
- 500 + 250		11,7
- 250 + 125		3,9
- 125		-
Пористость	%	45,2
Насыпная плотность	кг/м ³	600
Сыпучесть	кг/с·10 ⁻³	7,0
Угол естественного откоса	градус	40
Коэффициент уплотнения	-	3,0
Остаточная влажность	%	6,0
Прессуемость	H	65

По результатам табл.18 видно, что технологические характеристики капсулируемой массы, приготовленной по составу 2, заметно улучшились по сравнению с субстанцией.

Разработана технология производства капсул Глицирофит в опытно-промышленных условиях и на основании отработки технологии утвержден ОПР (ОПР от 28 декабря 2017 г.).

Создание и разработка технологии отхаркивающего сиропа Пульмостим.

Подбор лекарственного растительного сырья для создания отхаркивающего сиропа был проведен по двум основным критериям. Во-первых, учитывалось их произрастание в Узбекистане и фармакотерапевтическое действие, во-вторых, их общедоступность и наличие на них разрешения для применения в медицинской практике.

Исходя из указанных критериев, для получения отхаркивающего сиропа были использованы корни шток-розы розовой, корни солодки голой, листья подорожника большого, плоды шиповника собачьего, трава термопсиса очередноцветкового, в следующих соотношениях:

Корней шток-розы розовой	7,0-20,0
Корней солодки голой	3,5-10,0
Листьев подорожника большого	10,0-20,0
Плодов шиповника собачьего	7,0-16,75

Травы термопсиса очередноцветкового 2,75-3,25
Воды очищенной до 1,0 л

Способ получения предлагаемого отхаркивающего средства заключается в следующем:

для получения сиропа используют стандартизированные и отвечающие требованиям НТД (ФС, ВФС, ТУ и ГОСТ) лекарственные растения. Далее сырье, входящее в состав сиропа по отдельности измельчают для листьев и травы до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм, для корней до размера 5 мм, для плодов до размера 0,5 мм.

Указанные компоненты взвешивают и перемешивают до получения равномерной смеси. Затем в экстрактор, снабженный внешним обогревом (рубашкой), обратным холодильником и мешалкой загружают заранее измельченную смесь лекарственных растений в количестве 50 г, заливают дистиллированной водой в количестве 1 л и при температуре 70-80 °С пускают в ход мешалку и продолжают перемешивание в течение 2-х часов. Далее отключают мешалку, экстракт охлаждают до комнатной температуры. Полученную кашицеобразную массу процеживают через 2-х слойную марлю. При этом получают отжим. Влажный шрот промывают дистиллированной водой и отжимают. Отжимы объединяют и доводят добавлением дистиллированной воды до объема 1 л.

Аналогично приготавливают сборы различных составов сиропа, приведенные в таблице 19.

Таблица 19

Сборы различных составов сиропа Пульмостим

№	Сырье растений, входящих в состав сиропа	Состав сырья, входящего в состав сиропа, г				
		№1	№2	№3	№4	№5
1	Корни шток-розы розовой	20,0	7,0	13,0	12,0	15,0
2	Корни солодки голой	10,0	3,5	7,75	8,5	5,0
3	Листья подорожника большого	10,0	20,0	13,0	15,0	12,0
4	Плоды шиповника собачьего	7,0	16,75	13,0	11,25	15,0
5	Трава термопсиса очередноцветк.	3,0	2,75	3,25	3,25	3,0
6	Вода очищенная	1 л	1 л	1 л	1 л	1 л

В опытах, где были изучены общие фармакологические свойства всех составов препарата, наблюдается отхаркивающий эффект, который в изучаемых составах № 1, 3 и 5 был более выражен, чем у № 2 и 4. При изучении составов № 1, 3 и 5 более выраженное фармакологическое действие наблюдалось у состава № 3. Таким образом, на основании изучения органолептических и фармакологических свойств установлено, что оптимальным для получения отхаркивающего средства в виде сиропа оказался состав № 3, который условно назван «Пульмостим».

Как известно из литературных данных, для получения сиропа, отвечающего требованиям ГФ XI, необходимо к водному экстракту добавлять сахарный сироп ($d = 1,301-1,313 \text{ г/см}^3$) и консерванты (бензоат натрия, спирт).

Для нахождения оптимального состава сиропа, отвечающего сроку хранения не менее 2 лет, были изучены различные соотношения: экстракт – сахарный сироп – консервант. Полученный водный экстракт отфильтровывают и к отфильтрованному экстракту добавляют сахарный сироп в соотношении 1:1 по объёму. К полученному сиропу добавляют 200 мл спирта этилового 96% в количестве 10% от общего объёма и бензоата натрия в количестве 0,1% от общего объёма и перемешивают.

В таблице 20 приведены результаты выбора состава сиропа «Пульмостим».

Таблица 20

Результаты выбора состава отхаркивающего сиропа

Состав	Образцы, №										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Сироп травяной, мл	50	50	50	50	50	25	25	50	25	50	25
Сироп сахарный, мл	50	50	50	50	50	25	25	25	25	50	25
Спирт, мл	-	20,0	30,0	10,0	5,0	5,0	5,0	30,0	2,5	2,0	1,0
Бензоат натрия, г	0,1	0,3	-	0,5	-	0,1	-	1,2	0,05	0,02	0,01

Как видно из табл.19 оптимальным оказался состав №4, который позволил достичь долгого хранения (не менее 2^х-лет) и по вкусовым качествам оказался приемлемым для приёма внутрь.

Готовый препарат представляет собой сиропобразную жидкость от коричневого до темно-коричневого цвета со специфическим запахом и сладким вкусом.

Подлинность препарата определяли по реакциям на полисахариды, аскорбиновую кислоту, рН 4,5-5,5. Содержание спирта не менее 10 %, плотность от 1,125 г/см³ до 1,150 г/см³. Количественное определение суммы полисахаридов проводили методом гравиметрии, содержание которых должно быть не менее 0,01 г в 1 мл препарата, глицирризиновой кислоты методом ВЭЖХ, которое должно быть 0,05 мг в 1 мл препарата, этанола методом ГЖХ, которое должно быть не менее 10%, бензоата натрия методом ВЭЖХ, которое должно быть не менее 1 %. Срок годности препарата – 2 года.

В шестой главе диссертации **«Разработка методов стандартизации лекарственных препаратов на основе шток-розы розовой»** приведены результаты по разработке методов анализа и стандартизации таблеток Альцеум, Глицирозин, капсул Глицирозин, Гастрофит, Глицирофит, сиропа Пульмостим.

Доклинические фармакологические исследования разработанных лекарственных средств в полном объеме проводились в Ташфарми согласно требованиям Фармакологического комитета «Государственного центра экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз под руководством д.м.н., проф.

Х.У.Алиева. В настоящее время клинические испытания сиропа «Пульмостим» успешно завершены.

В приложении приведены акты испытаний и внедрений разработанных лекарственных средств, регистрационные удостоверения и свидетельства на медицинское применение, титульные листы разработанных технологических регламентов, ВФС, ФС, ФСП, полученных патентов РУз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые на основе сухих экстрактов корней и стеблей растения *Alcea rosea* L. Разработаны составы и технологии отечественных лекарственных препаратов: таблеток, капсул и сиропа, применяемых для лечения органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

2. Разработаны технологии сухого экстракта корней и стеблей *Alcea rosea* L., определены оптимальные условия зависимости процесса экстрагирования от характера экстрагента, степени измельчения сырья, температуры, гидромодуля, продолжительности экстракции, концентрации экстрагента и процесса сушки, разработаны методы их стандартизации. В результате проведенных исследований разработаны и утверждены Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз НД на экстракт корней шток-розы розовой сухой (ФС 42 Уз-1067-2017) и экстракт стеблей шток-розы розовой сухой (ФС 42 Уз-1370-2017).

3. Изучен химический: элементный, аминокислотный, моносахаридный составы сухих экстрактов корней и стеблей *Alcea rosea* L.

4. Разработаны технологии получения и методы стандартизации таблеток «Альцеум», «Глицирозин», капсул Глицирозин на основе сухого экстракта корней шток-розы розовой и в результате проведенных исследований решением Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз утверждены соответствующие НД на данные препараты.

5. Проведены доклинические и клинические испытания лекарственных препаратов, полученных на основе *Alcea rosea* L. Решением Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз разрешены к применению в медицинской практике (Удостоверения №07-384/2 на экстракт корней *Alcea rosea* L. сухой, №08-499/2 на экстракт стеблей *Alcea rosea* L. сухой, №04-07 на таблетки «Альцеум», №05-07 на таблетки «Глицирозин», №01572/06/17 на капсулы «Глицирозин»).

6. На основе комбинации 5-ти местных лекарственных растений: корней шток-розы розовой и солодки голой, листьев подорожника большого, плодов шиповника собачьего и травы термопсиса очередноцветкового разработана технология отхаркивающего сиропа Пульмостим и получено разрешение Фармакологического комитета МЗ РУз на проведение клинических

испытаний (письмо №29/03-1226 от 26.10.2015 г.). На сироп «Пульмостим» получен патент на изобретение (№ №IAP 05436 от 24.07.2017 г.).

7. Решением Фармакологического комитета ДУК «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз получено разрешение на проведение клинических испытаний капсул «Гастрофит» и «Глицифофит» на основе сухого экстракта стеблей *Alcea rosea* L. (письмо №29/03-1227 от 26.10.2015).

8. На предлагаемые сухие экстракты *Alcea rosea* L., таблетки, капсулы и сироп разработаны и утверждены опытно-промышленные технологические регламенты. Технология производства капсул «Глицифофит» и сиропа «Пульмостим» освоена опытным производстве ООО «LAFZ» (акты внедрения от 14 апреля 2016 г и 21 декабря 2017 г.).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.27.06.2017.FAR.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

**UZBEK SCIENTIFIC RESEARCH CHEMICAL-
PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

MIRAKILOVA DILFUZA BOTIRALIEVNA

**TECHNOLOGY OF EXPECTORANT AND ANTI-ULCER MEDICINES
BASED ON ALCEA ROSEAL.**

15.00.01 – technology of drugs

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION
OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent – 2018

The subject of doctoral dissertation (DSc) is registered in the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in B2017.1.DSc/Far3.

Dissertation is carried out at the Uzbek scientific research chemical-pharmaceutical institutenamed after A.Sultanov.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page to adress (www.pharmi.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" at address: www.ziynet.uz.

Scientific supervisor:

Azizov Umarkhon Mukhtarovich
Doctor of chemical sciences, professor

Official opponents:

Sagdullaev Bakhodir Tokhirovich
Doctor of technical sciences

Mamatkhanov Akmadkhon Umarkhonovich
Doctor of technical sciences, professor

Yunusova Kholida Mannanovna
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Leading organization:

State center for Expertise and Standartization of medicines, medical devices and medical equipment

Defense will take place «__»_____2018 at __ at the meeting of the Scientific Council number DSc.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Phone: (+99 871) 256-37-38; fax: (+99 871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz.

Dissertation is available in the Informayion Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (registration number __). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Phone: (+99 871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is sent out on «__»_____2018.
(mailing report № __ «__»_____2018).

I.I.Alimdjanov

Chairman of scientific council on conferment of scientific degree, doctor of medical sciences, professor

Yo.S. Karieva

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree, doctor of pharmaceutical sciences, professor

S.N.Aminov

Chairman of scientific seminar at scientific council on conferment of scientific degree, doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

The aim of the research is the development of the compound and technology of new effective medicines for expectorant and antiulcer action based on *Alcea rosea* L.

As objects of the research work dry extracts and ready-made medicines based on roots and stems of *Alcea rosea* L. were used.

The scientific novelty of the research work is as follows:

New drugs tablets "Alceum" and "Glycirozin", capsules "Glycirozin", "Gastrofit", "Glycirofit" and syrup "Pulmostim" based on dry extracts of the roots and stems of rose pink rose are created;

first developed technology for expectorant drugs tablets and capsules "Alceum" and "Glycirozin", used in inflammation of the upper respiratory tract; antiulcer drugs capsules "Gastrofit" and "Glycirophyt" used in gastric and duodenal ulcers;

for the first time, a technology was developed based on 5 local medicinal plants (stem of rose stem, licorice root, large plantain leaves, rosehips and thermopsis grass) and the optimal composition of the original drug was selected - the "Pulmostim" combined syrup;

methods have been developed for quality control and standardization of dry extracts of the roots and stems of the rose stem-rose and the new dosage forms obtained on their basis;

Based on preclinical pharmacological studies and clinical trials, pharmacotherapeutic activity and safety of the developed drugs have been determined.

The introduction of research results.

Based on the results of research on the development of technologies for expectorant and anti-ulcer drugs:

Pulmostim syrup received a patent for the invention of the Agency for Intellectual Property (No. IAP 05436, dated 07.24.2017). As a result of this scientific study, the composition of a new syrup based on a combination of local medicinal plants enables the effective treatment of diseases of the upper respiratory tract;

The Main Department for Quality Control of Medicinal Products and Medical Equipment of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan has approved regulatory documents for pink rose roots, dry rose pink stem extract, pink rose stems, pink dry stem stem rose extract, tablets "Alceum", tablets "Glycirozin", capsules "Glycirozine" (FS 42 Uz-0613-2017; FS 42 Uz-1067-2017; FS 42 Uz-1369-2017; FS 42 Uz-1370-2017; VFS 42 Uz-1068-2007; VFS 42 Uz-1069-2007; FSP 42 Uz-22815978-2017). The resulting compositions allow effective treatment of diseases of the upper respiratory tract and gastrointestinal tract;

permission of the Main Department for Quality Control of Medicinal Products and Medical Equipment for medical use and production of dry extract of roots and stems of rose stem rose obtained (Registration Certificate No. 07-384 / 1, 2012;

No. 08/499/2, 2012;). The approval of these regulatory documents indicates the possibility of producing cost-effective medicines based on domestic medicinal plant materials;

Alceum and Glycyrozin tablets (Certificate No. 04-07, Certificate No. 05-07, Registration Certificate No. 01572 / 06/17) are approved for use in medical practice;

production of Pulmostim syrup (implementation certificate, 04.14.2016) and glycyrophyte capsules (implementation report, December 21, 2017) were established at "LAFZ" LLC. As a result, technologies for the production of Pulmostim and Glycyrophyt have been mastered and their production will reduce the import of such drugs.

The volume and structure of the dissertation. The thesis consists of an introduction, six chapters, conclusion, a list of references and appendix. The volume of the thesis is 170 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Азизов У.М., Миракилова Д.Б., Умарова Н.Т., Салихов С.А., Рахимов Д.А., Межлумян Л.Г. Химический состав сухих экстрактов из *Alcearosea*// Химия природных соединений.- 2007.- №5.- С.417-419. (15.00.00; IF -0,33).
2. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Алиев Х.У., Азизов У.М. Изучение фармакологических свойств препарата «Гастрофит» // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2009.- №3.- С.64-66. (15.00.00; 24.12.2009 й.; 160/5; №5).
3. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Алиев Х.У., Азизов У.М. Изучение биологической активности препарата «Гастрофит» // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2009.- №4.- С.63-65. (15.00.00; 24.12.2009 й.; 160/5; №5).
4. Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. Создание и разработка нового противоязвенного препарата «Глицирофит» на основе шток-розы и солодки // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2009.- №4.- С.66-68. (15.00.00; 24.12.2009 й.; 160/5; №5).
5. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Бекчанов Х.Н., Азизов У.М. Стандартизация капсул «Глицирофит» // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2011.- №1.- С.71-73. (15.00.00; 1.07.2011 й.; №4).
6. Эсонова Н.Т., Миракилова Д.Б., Азизов У.М. Стандартизация капсулированной лекарственной формы препарата глицирозин // Фармацевтический вестник Узбекистана, 2014.- №1.- С.20-25.(15.00.00; 30.12.2013 й.; 201/3; №6).
7. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Азизов У.М. Разработка технологии получения капсул глицирозина на основе сухого экстракта корней *Alcea rosea* L. // Фармацевтический журнал, 2014.- №3.- С.64-68. (15.00.00; 30.12.2013 й.; 201/3; №5).
8. Миракилова Д.Б. Разработка состава и технологии отхаркивающего сиропа «Пульмостим» // Фармацевтический журнал, 2017.- №2.- С.72-76. (15.00.00; №2)
9. Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. Изучение отхаркивающей активности и безвредности сиропа «Пульмостим» на основе шток-розы розовой // Фармацевтический журнал, 2017.- №2.- С.126-131. (15.00.00; №2)
10. Рахимова Д.А., Назирова М.Х., Миракилова Д.Б., Сабиржанова З.Т. Состояние оксидативного стресса и бронхообструктивного синдрома у больных легочной артериальной гипертензией // Фармацевтический вестник Узбекистана, 2017.- №2.- С.71-74. (15.00.00; №4)
11. Рахимова Д.А., Назирова М.Х., Миракилова Д.Б., Сабиржанова З.Т., Азизов У.М. /Применение препарата Глицирозина при комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких //Инфекция, иммунитет и фармакология, 2017.- №2.С.162-167. (15.00.00; №6)

12. Патент РУз № IAP 05436 от 24.07.2017 й. / Отхаркивающее средство. / Азизов У.М., Миракилова Д.Б., Абдуллаев М.И. // Расмий ахборотнома.- 2017. - №8. - С.37-38.

II бўлим (II часть; II part)

13. Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. Разработка нового лекарственного средства на основе сухих экстрактов корней солодки и шток-розы и их фармакологическая активность // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2004.- №1.- С.70-72.

14. Миракилова Д.Б., Абдукадыров И.Т., Тураходжаев М.Т., Азизов У.М. Процесс сушки при получении сухого экстракта корней *Alcea rosea*// Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2004.- №3.-С.48-49.

15. Миракилова Д.Б., Усуббаев М.У., Азизов У.М. Разработка состава и технологии таблеток глицирозина // Фармацевтический журнал.-2005.- №1.- С.35-36.

16. Миракилова Д.Б., Умарова Н.Т., Азизов У.М. Разработка технологии сухого экстракта из надземной части *Alcearosea* // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2006.- №4.- С.55-58.

17. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Алиев Х.У., Азизов У.М. Изучение острой токсичности и противоязвенной активности сухого экстракта из стеблей шток-розы и таблеток «Гастрофит» // Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент, 2008.- №3.- С.46-49.

18. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Усуббаев А.М., Азизов У.М. Разработка состава и технологии таблеток «Гастрофит» на основе фармакологических исследований // Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент, 2008.- №4.- С.68-71.

19. Миракилова Д.Б., Азизов У.М. / Создание нового отхаркивающего и противокашлевого лекарственного препарата на основе рекомендаций Абу Али ибн Сина // Научно-практический международный журнал AVICENA, 2005.- С. 61-62.

20. Миракилова Д.Б., Азизов У.М., Усуббаев М.У. / Технология таблеток Глицирозина // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2005.- С.43-44.

21. Миракилова Д.Б., Умарова Н.Т., Абдуллаев К.Г., Азизов У.М. / Исследование стеблей шток-розы розовой и разработка технологии сухого экстракта // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья», посвященной 100-летию со дня рождения профессора Хазановича Р.Л.- Ташкент, 2006.- С.99-100;

22. Миракилова Д.Б., Салихов С.А., Азизов У.М. / Технология комплексной переработки растения шток-роза розовая (*AlceaRosea*) // Труды III международной научно-технической конференции «Высокие технологии и

перспективы интеграции образования, науки и производства».- Ташкент, 2006.- С.148-149.

23. Миракилова Д.Б., Умарова Н.Т., Азизов У.М., Низамов Ф.З. / Шток-роза розовая – источник получения лекарственных средств // Материалы научной конференции Национального Университета Узбекистана им. М. Улугбека, посвященной 60-летию образования кафедры химии природных соединений. – Ташкент, 2007.- С.135-136.

24. Умарова Н.Т., Миракилова Д.Б., Азизов У.М. / Разработка лекарственного препарата противовоспалительного действия на основе стеблей шток-розы розовой (*AlceaRosea*) // Тезисы докладов международной конференции по химической технологии ХТ'07 (посвященной 100-летию со дня рождения академика Жаворонкова Н.М.) - Москва, 2007.- Т.5.- С.228-229.

25. Умарова Н.Т., Миракилова Д.Б., Азизов У.М. / Микроэлементный состав различных органов шток-розы розовой // Тезисы докладов научно-практической конференции “Интеграция образования, науки и производства в фармации”, посвященной 70-летию Ташкентского Фармацевтического института.- Ташкент, 2007.- С.191.

26. Umarova N.T., Mirakilova D.B., Rahimov D.A., Azizov U.M. / Evaluation of composition of pectines and hemicellose from various parts of *Alcea rosea* L. plant // 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.- Tashkent, 2007.- P.327.

27. Умарова Н.Т., Миракилова Д.Б., Рахимов Д.А., Азизов У.М. / Моносахаридный состав различных органов *Alcearosea*L. // Труды республиканской научно-технической конференции «Современные технологии переработки местного сырья и продуктов».- Ташкент, 2007.- С.334-335.

28. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Усуббаев М.У. / Разработка состава и технологии таблеток «Гастрофит» // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2008.- С.321-322.

29. Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. / «Глицирофит» - новое комбинированное противоязвенное средство // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2009.- С.305.

30. Эсонова Н.Т., Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. / Влияние препарата «Гастрофит» на язву желудка, вызванную ацетилсалициловой кислотой // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2009.- С.306.

31. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Азизов У.М. / Стандартизация препарата «Глицирофит» // Тезисы конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений».- Ташкент, 2010.- С.154.

32. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Азизов У.М. / Разработка методик стандартизации противоязвенного препарата «Глицирофит» // Материалы

научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященная Году гармонично развитого поколения. - Ташкент, 2010.- С.155-156.

33. Эсонова Н.Т., Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. / Разработка состава и выявление оптимальной дозы препарата «Глицирофит» // Мат.конф. молодых ученых Института химии растительных веществ им.акад. С.Ю. Юнусова, 17-18 марта 2011, Ташкент.- С.78.

34. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Алиев Х.У., Азизов У.М. / Изучение противоязвенной активности капсул «Глицирофит» // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященная Году гармонично развитого поколения.- Ташкент, 2011.- С.399-400.

35. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т. Азизов У.М. / Разработка технологии получения капсулированной лекарственной формы отхаркивающего и противовоспалительного препарата «Глицирозин» // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2012.- С.462-464.

36. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Мирзаев Ю.Р., Азизов У.М. / Острая токсичность и специфическая активность отхаркивающего препарата капсул глицирозин // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации».- Ташкент, 2013.- С.466-467.

37. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Азизов У.М. / Разработка технологии отхаркивающего сиропа на основе местного растительного сырья // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2012.- С.417-418.

38. Миракилова Д.Б., Мирзаев Ю.Р., Азизов У.М. / Результаты фармакологических исследований отхаркивающего сиропа «Пульмостим» // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации».-Ташкент, 2013.- С.468-469.

39. Миракилова Д.Б., Эсонова Н.Т., Азизов У.М. / Изучение гигроскопичности капсул глицирозина // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2014.- С.140.

40. Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. / Изучение фармакологических свойств сиропа Пульмостим // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2014.- С.273.

41. Mirakilova D.B., Azizov U.M., Iskandarov S. / Expectorant syrup based on a combination of local herbs // Materials of the 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.- Antalya, Turkey, 2015.- P.58.

42. Миракилова Д.Б., Азизов У.М., Закиров А.А. / Технология получения отхаркивающего сиропа Пульмостим // Мат.конф. молодых ученых

Института химии растительных веществ им.акад. С.Ю. Юнусова, Ташкент, 2015.- С.82.

43. Миракилова Д.Б., Закиров А.А., Бекчанов Х.Н., Азизов / Стандартизация препарата Пульмостим // Мат.конф. молодых ученых Института химии растительных веществ им.акад. С.Ю. Юнусова, Ташкент, 2015.- С.83.

44. Миракилова Д.Б. / Технология новых лекарственных препаратов на основе корней шток-розы розовой // Республиканская конференция молодых ученых «Биоорганическая химия в решении актуальных задач здравоохранения и сельского хозяйства».- Ташкент, 2016.

45. Миракилова Д.Б., Азизов У.М., Камбаров Х.Ж. /Разработка противоязвенного препарата Глицирофит // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».- Ташкент, 2016.

46. Mirakilova D.B. / Technology of new drugs on the basis of roots of Hollyhock pink // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – September 7-8, 2017. – Tashkent – Uzbekistan. P.187.

47. Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. / Изучение местно-раздражающих и кумулятивных свойств препарата Пульмостим на основе шток-розы и солодки // Материалы международной научно-практической конференции «Вопросы современной фармацевтической промышленности: корень солодки (технология переработки) и инновационные препараты на его основе». – Ташкент, 2017.- С.15-16.

48. Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. / Противоязвенный препарат на основе солодки // Материалы международной научно-практической конференции «Вопросы современной фармацевтической промышленности: корень солодки (технология переработки) и инновационные препараты на его основе». – Ташкент, 2017.- С.17-18.

49. Миракилова Д.Б. / Использование корней солодки в противокашлевых составах // Материалы международной научно-практической конференции «Вопросы современной фармацевтической промышленности: корень солодки (технология переработки) и инновационные препараты на его основе». – Ташкент, 2017.- С.20-21.

Автореферат «Farmatsevtika jurnali» таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди
(14.12.2018 й.)

Босишга рухсат этилди 14.12.2018 й. Бичими 60x84 1/16
Офис қоғози. Ризограф усулда. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи 4,8. Нашр. ҳисоб табағи 2,5.
Адади 70 нусха. Буюртма № 15-05

“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6 уй

