

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ГАИПОВА НОДИРА НИГМАТИЛЛАЕВНА

**ЎСИМЛИК ХОМАШЁСИ АСОСИДА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ
ТАЪСИРЛИ СТОМАТОЛОГИК ГЕЛ ТЕХНОЛОГИЯСИ**

15.00.01 – дори технологияси

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (PhD)

Гаипова Нодира Нигматиллаевна

Ўсимлик хомашёси асосида яллиғланишга қарши таъсирли
стоматологик гел технологияси..... 3

Гаипова Нодира Нигматиллаевна

Технология стоматологического геля на основе растительного сырья
противовоспалительного действия..... 21

Gaipova Nodira Nigmatillaevna

Technology of dental gel based on plant raw materials of anti-inflammatory
effect..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ГАИПОВА НОДИРА НИГМАТИЛЛАЕВНА

**ЎСИМЛИК ХОМАШЁСИ АСОСИДА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ
ТАЪСИРЛИ СТОМАТОЛОГИК ГЕЛ ТЕХНОЛОГИЯСИ**

15.00.01 – дори технологияси

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Far36 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Кариева Ёкут Саидкаримовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Тўхтаев Хаким Раҳманович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Маматханова Мунираҳон Аҳмадхон қизи
техника фанлари номзоди

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «17» сентябрь соат 12.00 даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38; факс: (99871) 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (14 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2021 йил « » _____ кун тарқатилди
(2021 йил « » _____ даги 14 рақамли реестр баённомаси).



К.С.Ризаев

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

Н.С.Нормахаматов

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

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, яллиғланиш билан кечадиган оғиз бўшлиғининг касалликлари оғирлик даражасига қараб аҳолининг 2-45% да учрайди, 35-44 ёшлилар орасида эса дунё миқёсида ушбу кўрсаткич 69-98% ни ташкил қилади. Шунинг учун маҳаллий хомашёлардан фойдаланган ҳолда ушбу патологияларда қўлланиладиган дори препаратларни ишлаб чиқиш ниҳоятда муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда фармацевтика саноатини ривожланишида янги замонавий технологиялар, асбоб-ускуналарни қўллаган ҳолда ўсимлик хомашёлар асосида дори воситаларни яратиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада доривор ўсимлик хом ашёсидан биологик фаол моддаларни ажралиб чиқиш кинетикасига таъсир этувчи омилларни ўрганиш, турли агрегат ҳолидаги экстрактларни олиш, улар асосида математик моделлаштириш усулида дори турларининг таркиби ва технологиясини яратиш, сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, яроқлилик муддатини ва сақланиш шароитларини белгилашни тақозо этмоқда.

Республикамизда табиий хомашёлар асосида дори препаратларни ишлаб чиқарилиши натижасида аҳолини юқори самарали, хавфсиз воситалар билан таъминлаш масаласига алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада дори воситалар ассортиментини маҳаллий фармацевтика корхоналарида ўсимлик хомашёлар асосида ишлаб чиқариладиган юқори терапевтик самарадорлигига эга, безарар ва иқтисодий жиҳатдан қулай препаратлар билан кенгайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ-4670-сон, 2020 йил 10 апрелдаги «Ўзбекистон Республикасида халқ таъбиотини ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ПҚ-4668-сон, 2018 йил 23 январдаги «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3489-сон қарорлари, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий

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

хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Доривор ўсимликлар хомашёсидан қуруқ экстрактларни олиш, уларни стандартлаш, ушбу экстрактлар асосида турли дори шакллариининг технологисясини ишлаб чиқиш бўйича республикамиз етакчи олимлари У.М.Азизов, М.У.Усуббаев, Х.М.Комиловларнинг илмий изланишлари катта аҳамият касб этади. З.А.Назарова, С.Н.Аминов ва уларнинг шогирдлари томонидан гел дори тури таркиби ва технологиясини илмий асосланган ҳолда танлаш, унинг сифатини баҳолаш, биофармацевтик ва структура механик кўрсаткичларини аниқлаш борасида илмий тадқиқотлар олиб борилган.

Дунё миқёсида бир қатор олимлар ўсимлик экстрактларни технологиясини ишлаб чиқиш, аминокислотали ва элемент таркибини ўрганиш, уларнинг асосида гел таркибини танлаш, фармакологик фаоллигини текшириш, сақланиш муддатини белгилаш бўйича Р.С.Oliveira, R.S. Eshwarappa, A.Velmurugan, E.Noumi, E.B.Гладух, И.Ю.Потороко, В.В.Гордеева, И.Ю.Митрофанова, С.В.Аверьянов, Л.Н.Савченко ва бошқалар олимлар томонидан олиб борилган тадқиқотлар аҳамиятлидир.

Мазкур диссертация ишида режалаштирилган доривор ўсимликлар композициясидан замонавий усул ёрдамида қуруқ экстракт олиш, уни сифат меъёрларини белгилаш, ушбу экстракт асосида гел дори шакли таркиби ва технологиясини илмий асослаш, структура-механик хоссаларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар бугунги кунгача олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимлик ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади яллиғланишга қарши таъсирга эга «Фитоинфлам» қуруқ экстрактини олиш ва унинг асосида стоматологик гел дори шакли технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

адабиётлар таҳлили ҳамда маркетинг изланишлар натижасида табиий хомашёлар асосида стоматология амалиётида қўлланиладиган дори воситаларнинг ассортиментини кенгайтиришнинг долзарблигини илмий асослаш;

доривор ўсимлик хомашёларидан биологик фаол моддаларнинг ажралиб чиқишига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш натижаларига асосан қуруқ экстракт технологиясини ишлаб чиқиш;

меъерий ҳужжат талабларига асосан олинган куруқ экстрактнинг сифатини баҳолаш, яроқлилиқ муддати ва сақланиш шароитларини белгилаш;

математик моделлаштириш усули ёрдамида куруқ экстракт асосида стоматологик гел таркиби ва технологиясини илмий асосланган ҳолда ишлаб чиқиш;

таклиф этилаётган гел дори шаклининг сифат ва миқдор кўрсаткичларини белгиланган меъёрларга мослигини белгилаш, структура-механик хоссаларини ўрганиш;

яллиғланишга қарши таъсирга эга стоматологик гелнинг турғунлигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб бориш;

тавсия этилаётган дори препаратларини тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга руҳсат олиш учун меъерий ҳужжатларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази” ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида «Фитоинфлам» куруқ экстракти ва унинг асосидаги гел дори шакли олинган.

Тадқиқотнинг предмети яллиғланишга қарши таъсирли куруқ экстракт ва унинг асосида гелни олиш технологиясини яратиш, сифат ва миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш ҳамда тегишли меъерий ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор оддий эман, доривор мойчечак ва ит тиканак хом ашёларидан куруқ экстрактни олиш технологияси ишлаб чиқилган, экстракция жараёнининг мақбул шароитлари аниқланган;

«Фитоинфлам» куруқ экстрактининг юқори гигроскопиклик даражаси, бой элемент ва аминокислотали таркиби аниқланган;

«Фитоинфлам» куруқ экстракти асосида гел дори шаклининг таркиби танланган ва уни олишнинг мақбул технологияси ишлаб чиқилган;

«Фитоинфлам» куруқ экстракти ва унинг асосидаги гел дори шаклининг сифат меъёрлари ишлаб чиқилган;

«Фитоинфлам» куруқ экстракти асосидаги гелнинг структура-механик хоссаларини аниқлаш натижасида у деформация кучлари қўлланилганидан сўнг қайта тикланиш хусусиятига эга тиксотроп тизим эканлиги ҳамда харорат ошиши ушбу кўрсаткичлар камайишига олиб келиши исботланган;

«Фитоинфлам» куруқ экстракти ва гел дори шакли кўринишидаги препаратнинг яллиғланишга қарши фаоллиги ва безарарлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

«Фитоинфлам» куруқ экстракти ва унинг асосида ишлаб чиқилган гелнинг сақланиш шароитлари ва яроқлилиқ муддати асосланган;

илмий тадқиқот натижасида яллиғланишга қарши таъсирга эга «Фитоинфлам» курук экстракти учун меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилган;

«Фитоинфлам» курук экстракти учун тажриба саноат регламенти ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда олинган натижалар замонавий математик статистик таҳлил усулда ва физик-кимёвий, технологик, биофармацевтик, структура-механик, фармакологик текширувлар асосида тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида апробациядан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий хомашёлардан (*cortex Quercus, flores Chamomillae, herba Bidentis*) яллиғланишга қарши таъсирга эга комбинирланган курук экстракт олишнинг мўтадил усулини ишлаб чиқилганлиги, у асосида гел дори шаклининг таркибини танланганлиги ҳамда технологияси яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган курук экстракт учун тажриба саноат регламенти ишлаб чиқилганлиги ва тасдиқланганлиги, шунингдек «МАКРО FARM ANDIJAN» МЧЖ билан ҳамкорликда меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилганлиги ва «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга қайд этиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш мақсадида тақдим этилганлиги билан изоҳланади ҳамда унинг тасдиқланиши яллиғланишга қарши импорт ўрнини босувчи стоматологик препаратлар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўсимлик хомашёси асосида яллиғланишга қарши таъсирли стоматологик гел технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Фитоинфлам» курук экстракти учун «МАКРО FARM ANDIJAN» МЧЖ билан ҳамкорликда корхона фармакопея мақоласининг лойиҳаси ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш тақдим этилган (2020 йил 9 октябрдаги № 29/01-385-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши натижасида маҳаллий хомашёлар асосида яллиғланишга қарши стоматологик дори воситасини ишлаб чиқиш имконини беради;

«Фитоинфлам» курук экстракти учун тажриба саноат регламенти «МАКРО FARM ANDIJAN» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР-42 Уз-03873/04610617-1097-2020). Мазкур хужжатининг тасдиқланиши натижасида яллиғланишга қарши дори воситаси учун меъёрий хужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «Фитоинфлам» курук экстракти ва унинг асосидаги гел учун специфик фармакологик фаоллиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-

3/280-сон хати). Натижада яллиғланишга қарши ишончли фаолликга эга ва безарар дори воситаларни ишлаб чиқариш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация иши бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та илмий мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 5 та боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 111 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Доривор ўсимлик хомашёси асосида стоматологик препаратларни ишлаб чиқиш истиқболлари**» деб номланувчи биринчи бобида оғиз бўшлиғининг турли касалликларини олдини олиш ва даволашда қўлланиладиган доривор ўсимликларнинг аҳамияти ёритилган, дори воситаларни яратишда субстанция сифатида ўсимлик экстрактларни олиш имкониятлари кўриб чиқилган, замонавий экстракция усуллари ва уларни ишлаб чиқаришда қўллаш келтирилган. Шунингдек, ушбу бобда стоматология амалиётида қўлланиладиган дори шакллари ассортиментининг таҳлили олиб борилган ҳамда оғиз бўшлиғи патологияларини даволашда гелларга бўлган талаб асосланган.

Диссертациянинг «**Ўзбекистон фармацевтика бозорида стоматологик препаратлар ва ўсимлик хом ашёлари ассортиментини ўрганиш**» иккинчи боби Ўзбекистон Республикасининг фармацевтика бозорида стоматологик препаратлар ва доривор ўсимлик хом ашёсини таҳлил қилиш бўйича тадқиқотларга бағишланган.

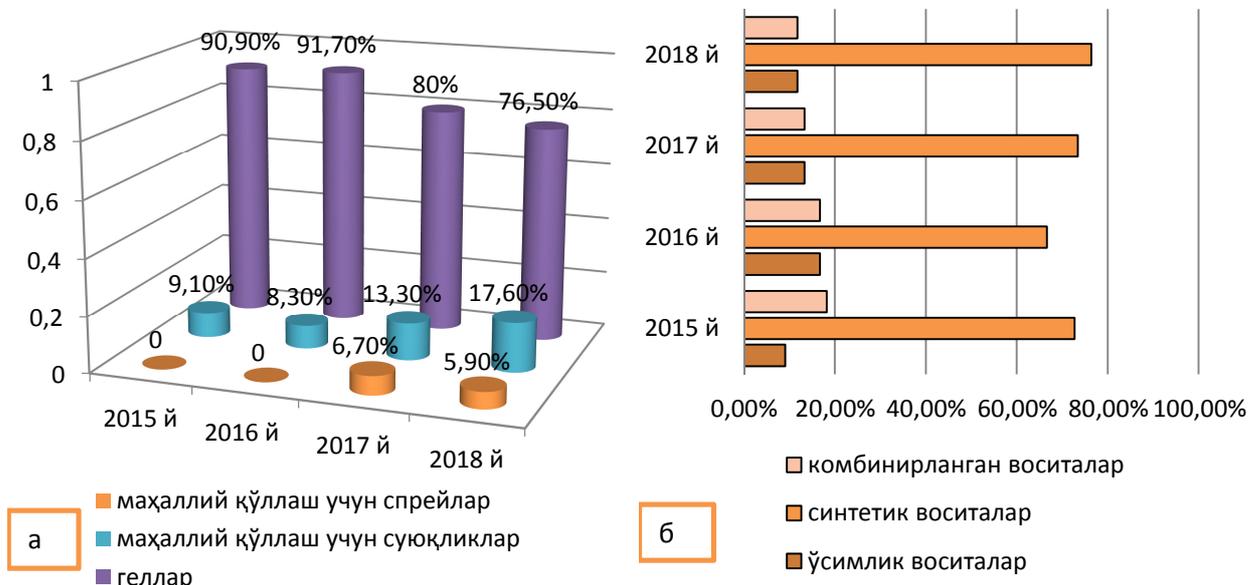
Тадқиқот объекти сифатида 2015-2018 йилларда Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтган Дори воситалари ва тиббий буюмларнинг Давлат Реестри танлаб олинди. Бунда ҳам маҳаллий, ҳам МДҲ ва хорижий мамлакатларнинг дори воситалари кўриб чиқилди (1-жадвал).

**Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтган ва асосан стоматологик амалиётда
ишлатиладиган дори воситалар бозорини таҳлили**

Давлат Реестри, йил	Жами дори воситалар		Жумладан					
			маҳаллий дори воситалар		МДХ давлатла- рининг дори воситалари		Хорижий давлатлар дори воситалари	
	дори восита- лар сони	%	дори восита- лар сони	%	дори восита- лар сони	%	дори восита- лар сони	%
ДР №19 (2015 й)	11	0,152	0	-	1	0,055	10	0,253
ДР №20 (2016 й)	12	0,156	0	-	1	0,055	11	0,267
ДР №21 (2017 й)	15	0,172	0	-	2	0,114	13	0,290
ДР №22 (2018 й)	17	0,198	0	-	3	0,172	14	0,311

Жадвал 1да келтирилган маълумотларга асосан маҳаллий корхоналар томонидан стоматология амалиётида қўлланиладиган дори воситалар ишлаб чиқарилмайди. 2015-2018 йй. Давлат Реестрида келтирилган ушбу фармакотерапевтик гуруҳга оид фармацевтика маҳсулоти МДХ ва хорижий давлатлардан импорт қилинади; умумий қайд этилган препаратлар ичида уларнинг улуши 0,2% дан ошмаган.

Қайд этилган препаратлар фақат учта дори шаклида келтирилгани кўрсатилган: геллар, эритмалар ва спрейлар. Рўйхатдан ўтган дори воситаларнинг 2/3 қисмида таъсир этувчи моддаси кимёвий йўл билан синтезланган субстанциялар кўринишида, ўсимлик препаратлари эса, халқ табобатида кенг қўлланилишига қарамадан, оз миқдорни ташкил қилган (расм.1).



Расм.1. ЎЗР қайд этилган стоматология дори препаратларининг дори шакли (а) ва фаол модда табиати (б) кесимида таҳлили

Шунингдек, маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан рўйхатдан ўтказилган доривор ўсимлик хомашёсини таҳлили ўтказилди. Текширилган 4 йил давомида ушбу кўрсаткич ошганлиги аниқланди. Жумладан, 2015 й. 27 номдаги ўсимлик хомашёси 68 позицияда қайд этилган; бу маҳаллий дори

воситаларнинг умумий сонидан 2,70% ташкил қилган. Кейинги йилларда бу кўрсаткичларлар қуйидагича бўлган: 2016 й.- 35 номда 194 позицияда (11,07%), 2017 й - 43 номда 366 позицияда (14,72%), 2018 й - 45 номда 380 позицияда (16,32%).

Олинган маълумотлар маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида оғиз бўшлиғи касалликларини даволаш учун юқори самарали ва сифатли дори препаратларни яратиш ва уларни маҳаллий ишлаб чиқаришга жорий этиш бўйича тадқиқотлар зарурлигини тасдиқлайди.

Диссертациянинг «**Комплекс таркибли қуруқ экстрактни ишлаб чиқиш борасидаги тадқиқотлар**» деб номланган учинчи бобида қуруқ экстрактни олиш учун мақбул шароитларни танлаш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган. Таркибни илмий жиҳатдан асослаш учун Ўзбекистон фармацевтика бозорида мавжуд, яллиғланишга қарши доривор ўсимликларнинг турли нисбатлардаги комбинацияларининг фармакологик скрининги ўтказилган. Натижаларга кўра, қуйидаги таркиб энг юқори терапевтик фаолликни намоён қилган: cortex Quercus, flores Chamomillae, herba Bidentis, 1:1:2 нисбатда.

Кейинги босқич комплекс экстрактни олиш технологиясини ишлаб чиқишга қаратилди. Қўлланилган уч турдаги ўсимлик хомашё такрибида биологик фаол моддалар мажмуасини сақлайди, аммо адабиётларда келтирилган маълумотларига кўра, зарур бўлган яллиғланишга қарши таъсирни кўп миқдорда сақланган ошловчи моддалар ва флавоноидлар таъминлайди. Ошловчи моддалар сув билан, флавоноидлар – эса этил спирти билан тўлиқроқ ажралгани сабабли, экстракция жараёни икки хил экстрагент ёрдамида амалга оширилди. Бунда эман пўстлоғидан сувли ажратма олиб, қолган шротни мойчечак ва иттиканак хом ашёсининг бўктирилган аралашмасига қўшишга қарор қилинди.

Иккинчи экстрагент сифатида флавоноидларни ажратиб олиш учун этил спирти ишлатилди. Тадқиқот жараёнида биологик фаол моддаларни ажралиб чиқишига таъсир этувчи омилларни ўрганиш керак эди, булар: экстрагент концентрацияси, хом ашё ва экстрагент нисбати, экстракция қилиш усули, ўсимлик хом ашёсининг майдалиқ даражаси, ҳарорат ва бошқалар. Оптимал параметрларни танлашда рутинга нисбатан флавоноидлар йиғиндисининг миқдори спектрофотометрия усулида 415 ± 2 нм тўлқин узунлигидаги аниқланди. Олиб борилган тадқиқот натижалари 2-жадвалда келтирилган.

Олинган натижалар асосида қуруқ экстрактнинг қуйидаги технологияси таклиф этилди: 5-7 мм гача майдаланган мойчечак гули ва иттиканак ўти аралашмаси 70% этил спиртининг ярими билан бўктирилади. Эман пўстлоғига 20 баробар тозаланган сув солинадива 40 дақиқа давомида қайнатилади, ушбу вақтдан сўнг ажратма дарҳол сузилади, шрот эса мойчечак ва иттиканак хом ашёсининг намланган аралашмасига қўшилади.

Турли омилларга нисбатан флавоноидлар йиғиндисини этанолли ажратмага чиқиш натижалари

Омил	Омил кўрсаткичи	Рутинга нисбатан флавоноидлар йиғиндисининг миқдори
Этил спиртининг концентрацияси	40%	2,17±0,027%
	70%	2,34±0,041%
	90%	2,38±0,022%
Хом ашёнинг майдалик даражаси	2-4 мм	2,46±0,034%
	5-7 мм	2,34±0,026%
	8-10 мм	2,20±0,038%
	11-13 мм	2,18±0,019%
Гидромодуль	1:5	2,15±0,021%
	1:10	2,36±0,019%
	1:15	2,39±0,028%
Экстракция қилиш усули	перколяция усули	2,36±0,042%
	реперколяция усули	2,60±0,038%
	циркуляцион экстракция усули	2,88±0,034%
Ҳарорат	40 °С	2,93±0,023%
	60 °С	3,11±0,017%
	80 °С	3,16±0,030%
	100 °С	3,19±0,028%
Ультратовуш таъсири	мавжуд	3,11±0,025%
	мавжуд эмас	3,34±0,032%

Бўктирилган хом ашё ва 70% этил спиртининг қолган миқдори экстракторга солинади, аралашма 60 °С иситилади ва «Ruian Xuanli Machinery Tank» экстракторида циркуляцион экстракция амалга оширилади. Сўнг ультратовуш ёрдамида 10 дақиқа экстракция қилинади. Экстракция жараёни тугагандан сўнг, суюқ экстракт филтрдан ўтказиш орқали қуйиб олинади ва тиндириш учун 24 соатга қолдирилади. Кейинчалик, суюқ экстракт қайта филтрланади ва «LPG-15 Spray Drier» юқори тезликли пуркагич куритгичида куритилади (Ruian Xuanli Machinery Co., LTD).

Олинган куруқ экстракт шартли равишда «Фитоинфлам» деб номланди. Ушбу технология МЧЖ «МАКРО FARM ANDIJAN»да синовдан ўтказилган.

Таҳлил қилинаётган куруқ экстрактнинг сифат кўрсаткичлари қуйидаги фармакопея мақолалари талабларига мувофиқ амалга оширилди: «Экстрактлар» (ДФ XI, т.2.; ДФ XIII, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9th edition) ва б.

Жадвал 3 да «Фитоинфлам» куруқ экстрактининг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари, жадвал 4 да эса таъсир этувчи моддаларнинг миқдори ва уларнинг метрологик тавсифи келтирилган.

Жадвал 3

Таҳлил қилинаётган қурук экстрактнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

№	Аниқланган кўрсаткич	МҲ бўйича меъёрлари	Олинган натижалар
1	Ташқи кўриниши	Ўзига хос хидга ва мазага эга яшил тусли жигарранг аморф гигроскопик порошок	мос
2	Чинлиги	<i>Ошловчи моддалар.</i> Экстрактнинг 10 мл спиртли эритмасига бир неча томчи темир аччиқтош эритмаси қўшилади, ўзига хос қора-яшил ранг пайдо бўлиши керак	мос
		<i>Рутин.</i> Экстрактнинг 1-2 мл сувли эритмасига темир хлориди эритмасидан бир неча томчи қўшилади, яшил ранг пайдо бўлиши керак	мос
3	Қуритилганда йўқотилган оғирлик	5% кўп эмас	3,93%
4	Оғир металлар	Текширилаётган эритмада пайдо бўлган ранг, эталон эритма рангидан тўқ бўлмаслиги керак	мос
5	Микробиологик тозалиги	1 г қурук экстрактда аэроб микроорганизмларнинг умумий сони 10^4 КОЕ дан, замбуруғларнинг сони - 10^2 КОЕ дан, сафрога чидамли энтеробактериялар 10^2 КОЕ дан кўп бўлмаслиги керак. Шунингдек <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> учрамаслиги керак. 25 г қурук экстрактда <i>Salmonella</i> авлодига мансуб бактериялар бўлмаслиги керак.	мос

Жадвал 4

Таҳлил қилинаётган қурук экстрактдаги биологик фаол моддаларнинг миқдорини аниқлаш натижалари (n=5)

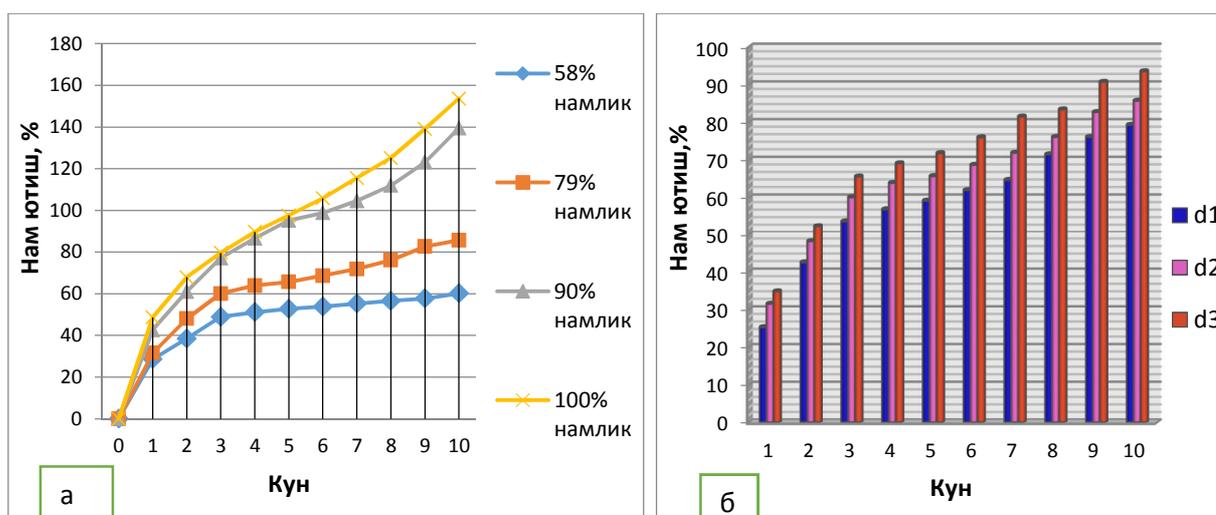
Тортма, г	Биологик фаол моддаларнинг топилган миқдори, %	Метрологик тавсиф
Ошловчи моддалар		
0,2016	16,24	$X_{cp}=16,03$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S^2=0,141$ $S=0,376$ $S_x=0,168$ $E_{ypr}=2,91\%$
0,2103	16,53	
0,1992	15,63	
0,2054	15,70	
0,2031	16,07	
Рутинга нисбатан флавоноидлар йиғиндиси		
0,4960	3,34	$X_{cp}=3,37$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S^2=0,005$ $S=0,072$ $S_x=0,032$ $E_{ypr}=2,65\%$
0,5104	3,27	
0,5063	3,38	
0,5017	3,41	
0,4982	3,46	

Ўтказилган тадқиқот натижалари аниқланган кўрсаткичлар МХ талабларига мос келишини исботлади.

Тажрибаларнинг алоҳида босқичида комплекс таркибли курук экстрактнинг гигроскопиклик даражасини аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Изланишлар иккита усулда олиб борилди: Европа Фармакопеясида келтирилган усул (Ph.Eur.7.0, vol.1 general texts 5.11) ҳамда С.А.Носовицкая хаммуалифлари билан бирга таклиф этган гравиметрик усулда.

1-усулдан фойдаланганда, белгиланган вақтдан сўнг, ўрганилаётган намуна 27,81% намликни ютди. Европа фармакопеясига мувофиқ олинган натижалар (Ph.Eur.7.0, vol.1 general texts 5.11) қуйидагича талқин этилади: таҳлил қилинаётган курук экстракт ўта «гигроскопик» (15% ва ундан кўпроқ ютади).

Иккинчи усул бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари бўлган таҳлил қилинаётган курук экстрактни ташқи муҳитнинг намлиги ва намунанинг юзасига бевосита боғлиқ юқори гигроскопиклигини кўрсатади (2-расм). Ушбу натижалар экстрактни сақлаш пайтида, шунингдек унинг асосидаги дори шакллари технологиясини ишлаб чиқиш ва сақлаш шароитларини белгилашда инобатга олиниши керак.



Расм. 2. «Фитоинфлам» курук экстрактининг нам ютиш кинетикасини ташқи муҳитнинг намлиги (а) ва намунанинг юзасига (б) боғлиқлиги

Доривор ўсимликларнинг қиймати уларнинг таркибига кирадиган ва фармакотерапевтик таъсирни таъминлайдиган биологик фаол моддалар мажмуасига боғлиқ. Ушбу БФМнинг гуруҳларидан бири аминокислоталар бўлиб, улар инсон организмига ўзига хос таъсирдан ташқари, аксарият биологик фаол моддалар - флавоноидлар, алкалоидлар ва бошқаларнинг биогенетик салафлари ҳисобланади.

«Фитоинфлам» комплекс таркибли курук экстрактнинг аминокислотали таркибини ўрганиш натижасида 20 та аминокислота аниқланди: улардан 15 таси алифатик аминокислоталарнинг турли синфлари вакиллари, 3 таси -

ароматик ва 2 таси - гетероциклик. Шуни таъкидлаш керакки, топилган йигирмата аминокислоталарнинг ўнтаси алмаштириб бўлмайдиган бўлиб, бу олинган куруқ экстрактнинг юқори қийматини тасдиқлайди.

Энг кўп миқдорда пролин (3,723 мг/100 мг), валин (1,497 мг/100 мг), аланин (1,112 мг/100 мг), аргинин (0,970 мг/100 мг), цистеин (0,909 мг/100 мг) ва глутамин (0,889 мг/100 мг) аниқланган. Аминокислоталарнинг умумий миқдори 14,767 мг/100 мг ни ташкил этди, шундан 38,97% алмашиб бўлмайдиган аминокислоталарга ва шунга мувофиқ 61,03% алмашадиганларга тўғри келди.

Тадқиқотларнинг бир босқичида «Фитоинфлам» куруқ экстрактининг элемент таркиби ўрганилди: аниқлаш индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрия усулида (ICP MS) олиб борилди. Олинган маълумотларга кўра, таҳлил қилинган куруқ экстракт таркибида 28 та элемент аниқланган: улардан 7 таси эссенциал (Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Se, Zn), яъни ҳаётий муҳим ва 4 та шартли эссенциал (шартли ҳаётий муҳим) (Li, Ni, V, As). Топилган элементлар орасида 100 дан 1000 мг/кг гача бўлган концентрацияда 3 та элемент (Ca=196,5329 мг/кг, K=158,3469 мг/кг, Na=124,8336 мг/кг), 10 дан 100 гача - 3 та элемент (Mg=52,7207 мг/кг, Ag=35,06 мг/кг, Sr=11,5652 мг/кг), 1 дан 10 мг/кг гача - 5 та элемент (Al=5,5983 мг/кг, Fe=4,3301 мг/кг, Cu=2,4858 мг/кг, Zn=2,3705 мг/кг, Ba= 1,4231 мг/кг) ва 1 мг/дан кам – 17 та элемент мавжуд.

Шу билан бирга, «Фитоинфлам» куруқ экстрактидаги оғир металллар ва маргимуш миқдори ГФ XIII да рухсат этилган максимал миқдордан кўп эмас.

Юқорида келтирилган маълумотлар таҳлил қилинаётган «Фитоинфлам» куруқ экстрактининг микро- ва макроэлементлар манбаи сифатида қийматини тасдиқлайди.

Куруқ экстракт олишнинг технологиясини яратиш бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларига асосан, уни ишлаб чиқариш учун тажриба-саноат регламенти тасдиқланган. Шунингдек, куруқ экстрактга корхона фармакопея мақоласи тузилган ва бугунги кунда ЎзР ССВнинг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКда кўриб чиқиш жараёнида.

Диссертациянинг «**Яллиғланишга қарши гел технологиясини ишлаб чиқиш**» деб номланган тўртинчи боби «Фитоинфлам» куруқ экстракти асосида аппликацион дори шаклини яратиш учун ёрдамчи моддалар мажмуасини илмий асослашга ҳамда унинг сифати ва структура-механик кўрсаткичларини ўрганишга бағишланган.

Адабиёт манбаларини ўрганиш асосида «Фитоинфлам» куруқ экстракти асосида гел таркибини танлашда такрорий кузатувли икки омилли дисперсион таҳлил усулини қўллашга қарор қилинди. Тадқиқотларда *in vitro* тажрибаларида ошловчи моддалар ва флавоноидларни ажралиб чиқишига гел хосил қилувчини тури ва концентрациясини (А омил) ҳамда пластификатор турини (В омил) таъсири ўрганилди. Омиллар ва уларнинг даражалари 5-жадвалда келтирилган.

Тажрибаларда қўлланилган омиллар ва уларнинг даражалари

Омиллар ва уларнинг даражалари	Ёрдамчи моддаларнинг номи	МХ
Гел хосил қилувчилар		
a ₁	аэросил 5%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0434, 2013
a ₂	аэросил 7%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0434, 2013
a ₃	карбомер 1%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 1299, 2013
a ₄	карбомер 1,5%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 1299, 2013
a ₅	натрий кармеллозаси 3,5%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0472, 2013
a ₆	натрий кармеллозаси 4%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0472, 2013
a ₇	полиэтиленгликоль 1,5%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 1444, 2013
a ₈	полиэтиленгликоль 2%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 1444, 2013
Пластификаторлар		
b ₁	сорбитол эритмаси	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0437, 2013
b ₂	пропиленгликоль	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0430, 2013
b ₃	глицерин	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0496, 2013

Дунканнинг кўп даражали мезонидан фойдаланиб, гел хосил қилувчиларнинг ошловчи моддаларнинг ажралиб чиқишига таъсирини ўрганиш натижасида уларни қуйидаги қатор кўринишида келтириш мумкинлиги аниқланди: $a_5(a_4, a_3, a_6) > a_8(a_7) > a_1(a_2)$, флавоноидлар учун эса ушбу қатор қуйидагича бўлди: $a_5 > a_6 > a_3 > a_4 > a_7(a_1, a_2) > a_8$. Юқоридагилардан келиб чиқадиган бўлсак, «Фитоинфлам» қуруқ экстракти асосидаги гел учун энг истиқболли гел хосил қилувчи натрий кармеллоза эканлиги: бу ёрдамчи модда қўлланилганда ҳар иккала ҳолатда ҳам биологк фаол моддаларнинг ажралиб чиқиши максимал даражада бўлган. Полиэтиленгликоль ва аэросил эса келтирилган концентрацияларда ушбу жиҳатда қониқарсиз бўлди.

Пластификаторларни ўрганиш шуни кўрсатдики, ишлатилган учта ёрдамчи моддаларнинг таъсири сезиларли даражада фарқ қилмади. Шу билан бирга, даражаларнинг ўзаро таъсирини баҳолашда натрий кармеллоза пропиленгликол ва глицерин билан бирга ижобий натижалар берганлиги кўрсатилди. Ушбу намловчи агентларнинг бирини танлашда эса уларнинг осон топилиши ва тежамкорлигига асосланиш мумкин.

Кейинги тадқиқотларда пластификатор сифатида глицериндан фойдаланишга қарор қилинди. Унинг миқдори эмпирик тарзда танланди. Нипагин консервантининг концентрацияси унинг ишлаб чиқилган гелдаги микроорганизмларнинг кўпайишини олдини оладиган минимал миқдорини ҳисобга олган ҳолда танланди. Олинган натижалар асосида қуйидаги таркибда гел композицияси тайёрланди:

«Фитоинфлам» қуруқ экстракт -10,0 г

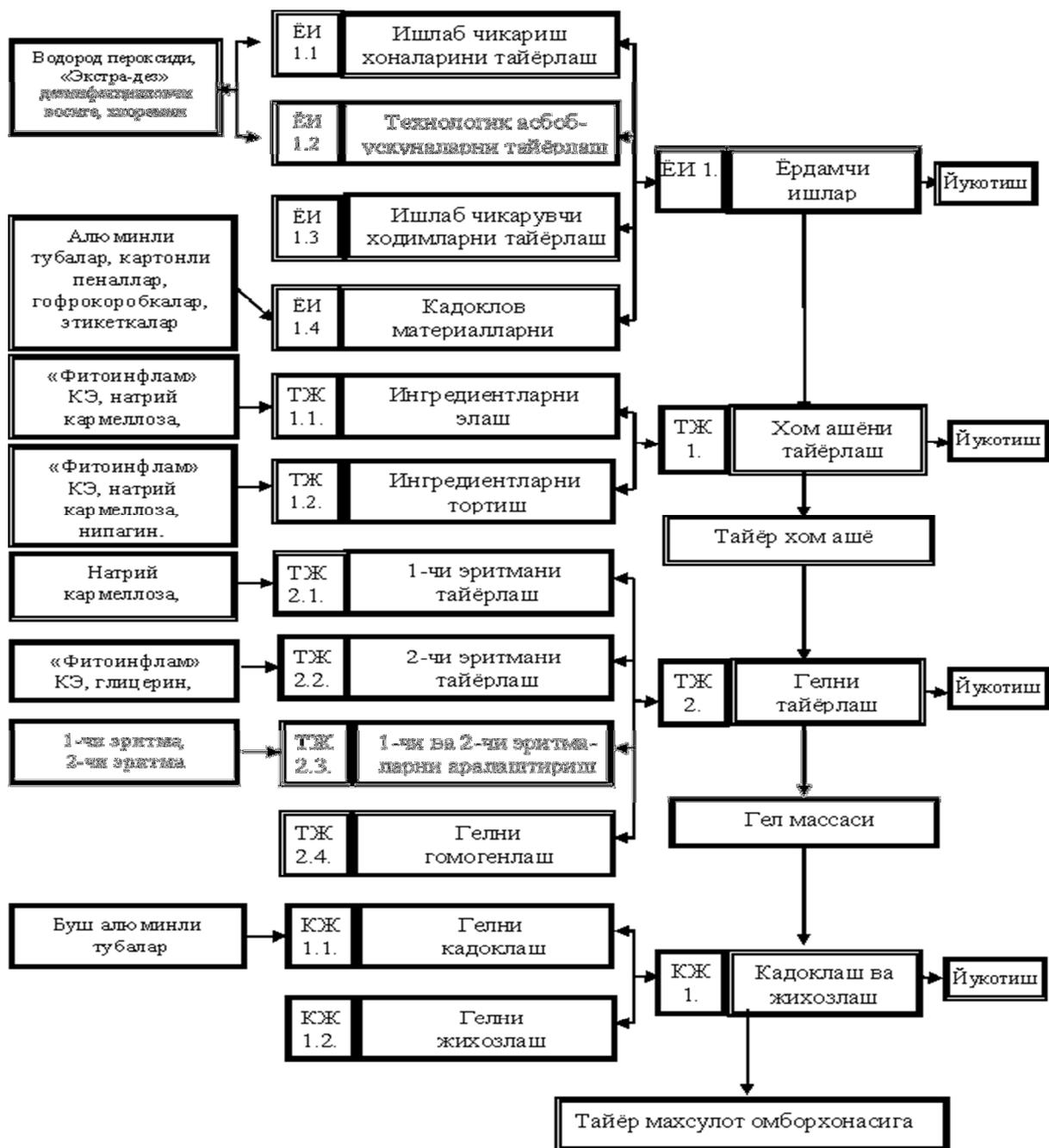
Натрий кармеллозаси -3,5 г

Глицерин -8,0 г

Нипагин – 0,15 г

Тозаланган сув - 100,0 г гача

Гел олишнинг технологик чизмаси расм. 3 да келтирилган



Расм.3. «Фитоинфлам» қуруқ экстракти асосидаги гелнинг технологик жараёни чизмаси

Ишлаб чиқилган гелнинг сифат назорати қуйидаги фармакопея мақолалари талабларига мувофиқ амалга оширилди: «Суртмалар» (ДФ XI, т.2.; ГДФ XIII, УФМ.1.4.1.0008.15), «Semi-solid preparations for cutaneous application» (European Pharmacopoeia, 9th edition) ва б. Жадвал бда келтирилган натижаларга кўра, комплекс таркибли ўсимлик экстракти асосида олинган гел сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича МХ томонидан қўйилган талабларга жавоб беради.

Жадвал 6

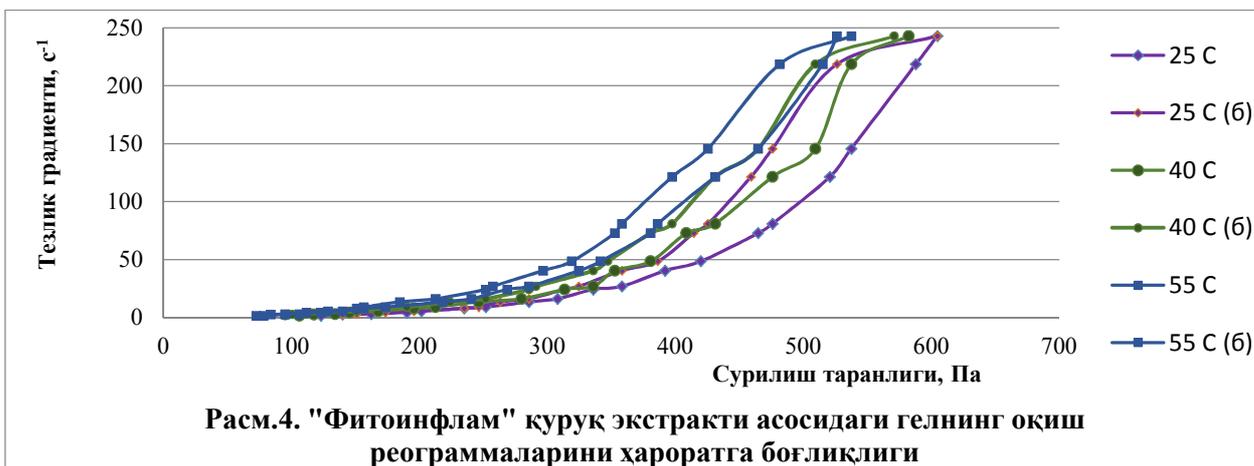
Гелнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

№	Аниқланган	Аниқлаш усули	Спецификация	Олинган
---	------------	---------------	--------------	---------

	кўрсаткич	(МХ)		натижалар
1	Ташқи кўриниши	Органолептик усул	Ўзига хос хидга жигарранг бир хил гел	мос
2	Чинлиги	<i>Ошловчи моддалар.</i> Ошловчи моддаларни аниқлаш учун рангли реакция	10 мл гел ажратмасига темир аччиқтош эритмасидан бир неча томчи томизилади, қораяшил ранг пайдо бўлиши керак	мос
		<i>Рутин.</i> Темир хлорид эритмаси билан реакция	1-2 мл гел ажратмасига темир хлориди эритмасидан бир неча томчи томизилади, яшил ранг пайдо бўлиши керак.	мос
3	Бир хиллиги	Органолептик усул (ХІ ДФ, жилд 2.)	Препарат бир хилликка эга бўлиши керак	мос
	Коллоид-турғунлик	Центрифугирлаш усули (ГОСТ 29188.3-91)	1500 айл/дақ тезликда центрифугирланганда 5 дақиқа давомида қаватларга ажралмаслиги керак	мос
	Термотурғунлик	Термостатлаш усули (ГОСТ 29188.3-91)	40±2 ⁰ С да термостатлашда 6 соат давомида қаватларга ажралмаслиги керак	мос
	Сувли ажр-нинг рН кўрстакичи (1:10)	Потенциометрик усул (Евр. Фарм., тест 2.2.3.)	5,0 дан 7,0 гача	6,15
4	Қиздирилганда йўқотилган оғирлик	Куритиш усули (УФМ.1.2.1.0010.1)	14% ошмаслиги керак	11,03
5	Микдорий таҳлил	<i>Ошловчи моддалар.</i> Перманганатометрик титрлаш усули (УФМ.1.5.3.0008.15, усул 1)	8% кам эмас	9,7%
		<i>Рутинга нисбатан флавоноидлар йиғиндиси.</i> Спектрофотометрия усули	2,5% кам эмас	2,74%

«Фитоинфлам» куруқ экстракти асосидаги гелнинг структура-механик параметрларини ўрганиш шуни кўрсатдики, тезлик градиентини $\gamma \sim 160 \text{ c}^{-1}$ бўлган кўрсаткичгача ошиши қовушқоқликни деярли бир хил пасайишига олиб келади, сўнг пасайиш сезиларли бўлмади. Яъни «Фитоинфлам» куруқ экстракти асосидаги гелнинг бирламчи структурасининг бўзилиши $\gamma \sim 160 \text{ c}^{-1}$ га тенг бўлган кўрсаткичгача молекулалараро боғларнинг узилиши натижасида келиб чиқмоқда.

Тиксотропик хусусиятини намоён этиш мақсадида 4-чи расмда тезлик градиентини сурилиш таранглигига боғлиқлиги келтирилган.



Гистерезис ҳалқаларнинг мавжудлиги таҳлил қилинаётган гелнинг тиксотропик хусусиятини исботлайди, бу эса унинг яхши сурилиши ва тубалардан экструзияга бўлган қобилиятининг гаровидир. Тақдим этилган маълумотлар ўрганилаётган гелнинг тиксотроп хоссаларининг қайтарувчанлигини кўрсатади, яъни тизим бузилишидан сўнг улар қайта тикланиш қобилиятига эга. Шунингдек, гелнинг тиксотроплиги 1,14га тенг бўлган механик барқарорлик кўрсаткичи билан тасдиқланган.

Гелнинг динамик оқиш коэффициентлари $Kd_1=31,03\%$; $Kd_2=72,19\%$ га тенг бўлиб, таклиф этилган таркиб ва технология бўйича олинган аппликацион дори шакли тери юзасига ва шиллик қаватларга қўллаш учун қулайлигини ҳамда технологик жараён вақтида бир текис тарқалишини исботлайди.

Тезлик градиентини нолга экстраполяция қилиш орқали харорат омилининг динамик қовушқоқликка таъсирини ўрганиш, «Фитоинфлам» куруқ экстракти асосидаги гелни 25°C дан юқори бўлмаган хароратда сақлашни тавсия қилиш мумкинлигини кўрсатди.

Олинган «Фитоинфлам» куруқ экстракти ҳамда уни асосидаги стоматологик гелни специфик фаоллиги ва ўткир токсиклигини ўрганиш бўйича изланишлар МЧЖ «Dori vositalarini Standartlash Ilmiy Markazi» илмий тадқиқот бўлимининг фармако-токсикологик лабораториясида ўтказилди. Олинган натижалар ишлаб чиқилган дори воситаларнинг безарарлиги ва солиштирма-препаратларнинг терапевтик самарадорлиги билан таққослана оладиган яққол намоён бўлган яллиғланишга қарши фаоллигини исботлади.

Диссертациянинг «**Куруқ экстракт ва стоматология амалиётида қўлланиладиган гелнинг турғунлигини ўрганиш**» деб номланган бешинчи бобида табиий сақлаш шароитида (узоқ муддатли тадқиқотлар) $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ хароратда уларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларининг турғунлигини аниқлаш бўйича тадқиқотлар келтирилган. Тажриба намуналари қўллашга руҳсат этилган турли қадоклов материалларига қадокланган. Олинган натижаларга асосан «Фитоинфлам» куруқ экстракти ва стоматологик гел учун яроқлилик муддати 2 йилга тенг деб белгиланди.

ХУЛОСА

1. Ўзбекистон Республикасининг фармацевтик бозорини таҳлили стоматология амалиётида қўлланилдиган маҳаллий препаратларнинг етарли ишлаб чиқилмаслигини ҳамда йилдан йилга қайд этилаётган ўсимлик хомашёсини миқдорини ортиб бораётганини кўрсатди; яъни маҳаллий доривор ўсимликлар асосида оғиз бўшлиғи касалликларини даволаш учун препаратларни ишлаб чиқишнинг долзарблиги белгиланди.

2. Илк бор биологик фаол моддаларнинг ажралиб чиқиш кинетикасига турли омилларнинг (экстрагент тури ва концентрацияси, хомашёни майдалик даражаси, гидромодуль, экстракция усули, ҳарорат, қўшимча босқичларни киритиш) таъсирини ўрганиш натижаларига асосан cortex Quercus, flores Chamomillae, herba Bidentis композициясидан «Фитоинфлам» курук экстрактини олиш технологияси таклиф этилди. Ишлаб чиқилган технология корхона шароитида МЧЖ «МАКРО FARM ANDIJAN» базасида синовдан ўтказилди, натижалар асосида тажриба-саноат регламенти тасдиқланди ва курук экстракт ишлаб чиқаришга тавсия этилди.

3. «Фитоинфлам» курук экстракти асосида гел технологиясини ишлаб чиқишда гел ҳосил қилувчи ва пластификаторни танлаш такрорий кузатувлар билан икки факторли 8x3 дисперсион таҳлил усули ёрдамида олиб борилди ва стоматология амалиётида қўлланиладиган гелнинг таркиби ва технологияси таклиф этилди.

4. «Фитоинфлам» курук экстракти ва унинг асосидаги гелнинг сифат меъёрларини аниқлаш биологик фаол моддаларнинг миқдори ҳамда сифат кўрсаткичлари бўйича олиб борилди. Комплекс таркибли экстрактнинг юқори гигроскопиклик даражаси, бой аминокислотали ва элемент таркиби белгиланди.

5. Ишлаб чиқилган гелнинг структура-механик хоссаларини ўрганиш натижасида ушбу дори шакли ҳарорат омилига тесқари пропорционал боғлиқликдаги эластик-қовушқоқ-пластик ва тиксотроп хусусиятларига эга дисперс тизим эканлиги белгиланди. Механик барқарорлик ва динамик оқим коэффициентларининг қийматларини ҳисоблаш натижасида терига ва шиллик пардаларга қўллаш ҳамда тайёрлаш вақтида гелнинг қониқарли даражада тарқалиши тасдиқланди.

6. «Фитоинфлам» курук экстракти ва унинг асосидаги гелнинг клиник олди фармакологик тадқиқотлари МЧЖ «Dori vositalarini standartlash Ilmiy Markazi»да ўтказилди. Махсус тестлар ёрдамида, солиштирма-препаратларга қиёсий ўтказилган тадқиқотларда ишлаб чиқилган дори воситаларининг юқори яллиғланишга қарши фаоллигини белгиланди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ГАИПОВА НОДИРА НИГМАТИЛЛАЕВНА

**ТЕХНОЛОГИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.PhD/Far36

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель: **Кариева Ёкут Саидкаримовна**
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Тухтаев Хаким Рахманович**
доктор фармацевтических наук, профессор

Маматханова Мунирахон Ахмадхон кизи
кандидат технических наук

Ведущая организация: **Ташкентский химико-технологический институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@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 «__» _____ 2021 года.

(Реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2021 г.).

К.С.Ризаев

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

Н.С.Нормахаматов

И.о.ученого секретаря научного совета
по присуждению ученых степеней, д.х.н.

Ф.Ф.Урманова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения воспалительные заболевания полости рта в зависимости от степени тяжести встречаются у 2-45% населения, а среди 35-44-летних этот показатель во всем мире составляет 69-98%. Учитывая вышеизложенное, разработка применяемых при данных патологиях лекарственных препаратов с использованием местного сырья имеет важное значение.

Во всем мире в сфере фармацевтической промышленности ведутся научные исследования по созданию лекарственных препаратов на основе растительного сырья с использованием новых современных технологий и оборудования. В связи с этим необходимо изучение факторов, влияющих на кинетику высвобождения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья, получение экстрактов в различных агрегатных состояниях, применение метода математического моделирования при подборе состава и технологии лекарственных форм, определение норм качества, установление сроков годности и условий хранения.

В республике особое внимание уделяется достижению определенных результатов по производству лекарственных препаратов на основе природного сырья и обеспечению населения высокоэффективными, безопасными средствами. В четвертом направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годах были определены такие важные задачи, как «дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, совершенствование обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений дешевыми и эффективными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»². В этой связи важное значение имеет расширение ассортимента лекарственных средств с высокой терапевтической эффективностью, безвредных и экономически доступных, производимых на основе растительного сырья на отечественных фармацевтических предприятиях.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан УП-4670 от 10 апреля 2020 года «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», УП-4668 от 10 апреля 2020 года «О дополнительных мерах по развитию народной медицины в Республике Узбекистан», УП-3489 от 23 января 2018 г «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», Постановлении Президента ПП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию

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

фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В области получения сухих экстрактов из сырья лекарственных растений, их стандартизации, разработке технологии различных лекарственных форм на основе этих экстрактов особое значение имеют научные исследования ведущих ученых республики У.М. Азизова, М.У.Усуббаева, Х.М. Комилова. Исследования по научно обоснованному подбору состава и технологии гелевых лекарственных форм, оценке их качества, определению биофармацевтических и структурно-механических показателей широко освещены в работах З.А. Назаровой, С.Н. Аминова и их учеников.

В мировом масштабе заслуживают внимания исследования, проводимые Р.С.Oliveira, R.S. Eshwarappa, A.Velmurugan, E.Noumi, Е.В.Гладух, И.Ю.Потороко, В.В.Гордеевой, И.Ю.Митрофановой, С.В.Аверьяновым, Л.Н.Савченко и др. в области разработки технологии получения растительных экстрактов, изучения их аминокислотного и элементного состава, подбора состава геля на их основе, изучения фармакологической активности, установления срока годности.

Запланированные в данной диссертационной работе научные исследования по получению сухого экстракта из композиции лекарственных растений циркуляционным методом, установлению норм качества, научному обоснованию состава и технологии гелевой лекарственной формы на основе данного экстракта, изучению ее реологических свойств ранее не проводились.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе отечественных лекарственных растений и координационных соединений».

Целью исследования является получение сухого экстракта «Фитоинфлам», обладающего противовоспалительным действием и разработка технологии гелевой лекарственной формы на его основе.

Задачи исследования:

научное обоснование актуальности расширения ассортимента, применяемых в стоматологической практике, лекарственных средств на основе природного сырья по результатам маркетинговых исследований и анализа литературы;

разработка технологии сухого экстракта по результатам изучения факторов, влияющих на высвобождение биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья;

оценка качества полученного сухого экстракта в соответствии с требованиями нормативного документа, определение сроков годности и условий хранения;

научно обоснованная разработка состава и технологии стоматологического геля на основе сухого экстракта методом математического моделирования;

определение соответствия предлагаемой гелевой лекарственной формы установленным стандартам по качественным и количественным показателям, изучение структурно-механических свойств;

проведение исследований по изучению стабильности стоматологического геля противовоспалительного действия;

подготовка нормативных документов для получения разрешения на применение в медицине и производство предлагаемых лекарственных средств и представление в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз.

Объектом исследования был выбран сухой экстракт «Фитоинфлам» и гелевая лекарственная форма на его основе.

Предметом исследования явилось создание технологии получения сухого экстракта противовоспалительного действия и геля на его основе, разработка методов качественного и количественного анализа, а также подготовка соответствующей нормативной документации.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработана технология получения сухого экстракта из сырья дуба обыкновенного, ромашки аптечной и череды трехраздельной, определены оптимальные условия процесса экстракции;

определена высокая степень гигроскопичности, богатый элементный и аминокислотный состав сухого экстракта «Фитоинфлам»;

подобран состав гелевой лекарственной формы на основе сухого экстракта «Фитоинфлам» и разработана оптимальная технология его производства;

разработаны нормы качества сухого экстракта «Фитоинфлам» и гелевой лекарственной формы на его основе;

определены структурно-механические свойства геля на основе сухого экстракта «Фитоинфлам» доказывающие тиксотропность системы, способной восстанавливаться после приложенных сил деформации, а также то, что повышение температуры приводит к уменьшению данных параметров;

определена противовоспалительная активность и безвредность сухого экстракта «Фитоинфлам» и препарата в форме геля.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы условия хранения и сроки годности сухого экстракта «Фитоинфлам» и геля, разработанного на его основе;

по результатам исследований разработаны нормативные документы на сухой экстракт «Фитоинфлам» противовоспалительного действия;

разработан опытно-промышленный регламент на сухой экстракт «Фитоинфлам».

Достоверность результатов исследования. Результаты, полученные в ходе исследований, подтверждены современными статистическими методами анализа, а также физико-химическим, технологическими, биофармацевтическими, структурно-механическими, фармакологическими исследованиями. Проведенные испытания апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке оптимального метода получения комплексного сухого экстракта, обладающего противовоспалительным действием, из местного сырья (cortex Quercus, flores Chamomillae, herba Bidentis), подбором состава и разработкой технологии гелевой лекарственной формы на его основе.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на полученный сухой экстракт, а также совместно с ООО «МАКРО FARM ANDIJAN» разработаны нормативные документы и представлены в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» с целью регистрации и внедрения в медицинскую практику; утверждение данных документов послужит расширению ассортимента импортозамещающих противовоспалительных стоматологических препаратов.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных при разработке технологии стоматологического геля противовоспалительного действия на основе растительного сырья:

в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» совместно с ООО «МАКРО FARM ANDIJAN» представлен проект фармакопейной статьи предприятия на сухой экстракт «Фитоинфлам» (письмо №29/01-385 от 9 октября 2020 года, письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате утверждения данной фармакопейной статьи предприятия появится возможность производства стоматологического лекарственного средства противовоспалительного действия;

совместно с ООО «МАКРО FARM ANDIJAN» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на сухой экстракт «Фитоинфлам» (ОПР-42 Уз-03873/04610617-1097-2020). В результате утверждения данного документа будет предоставлена возможность разработки и регистрации в

установленном порядке нормативных документов на противовоспалительное лекарственное средство;

по результатам доклинических исследований доказана специфическая фармакологическая активность сухого экстракта “Фитоинфлам” и геля на его основе (письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате появилась возможность производства лекарственного средства с достоверной противовоспалительной активностью и безвредностью.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 4 статьи опубликованы в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 111 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации названной **«Перспективы разработки стоматологических препаратов на основе лекарственного растительного сырья»** освещена роль лекарственных растений в профилактике и лечении различных заболеваний полости рта, рассмотрены возможности получения растительных экстрактов в качестве субстанции для разработки лекарственных средств, приведены современные методы экстракции и их применение в промышленности. Также в данной главе проведен анализ ассортимента лекарственных форм для применения в стоматологической практике, а также обоснована востребованность гелей в лечении патологий ротовой полости.

Вторая глава диссертации названная **«Исследование ассортимента стоматологических препаратов и растительного сырья на фармацевтическом рынке Узбекистана»** посвящена исследованиям по анализу стоматологических препаратов и лекарственного растительного сырья на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан.

Объектом исследования является Государственный Реестр лекарственных средств и медицинских изделий, зарегистрированных в Республике Узбекистан за 2015 – 2018 гг. При этом были рассмотрены как отечественные лекарственные средства, так и лекарственные средства стран СНГ и зарубежных стран (таблица 1).

Таблица 1

Анализ рынка лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Узбекистан и преимущественно применяемых в стоматологической практике

Государственный Реестр, год	Всего лекарственных средств		В том числе					
			Отечественные лекарственные средства		Лекарственные средства стран СНГ		Лекарственные средства зарубежных стран	
	Кол-во наименований	%	Кол-во наименований	%	Кол-во наименований	%	Кол-во наименований	%
ГР №19 (2015 г)	11	0,152	0	-	1	0,055	10	0,253
ГР №20 (2016 г)	12	0,156	0	-	1	0,055	11	0,267
ГР №21 (2017 г)	15	0,172	0	-	2	0,114	13	0,290
ГР №22 (2018 г)	17	0,198	0	-	3	0,172	14	0,311

Данные, приведенные в таблице 1, свидетельствуют об отсутствии производства лекарственных средств для применения в стоматологической практике отечественными предприятиями. Вся фармацевтическая продукция данной фармакотерапевтической группы, представленная в Государственном Реестре за 2015-2018 гг., импортируется из стран СНГ и зарубежных стран, их доля в общем объеме зарегистрированных препаратов составляет не более 0,2%.

Показано, что зарегистрированные препараты представлены только в 3-х лекарственных формах: гели, растворы и спреи. Более, чем у 2/3 зарегистрированных лекарственных средств активное начало представлено субстанциями, синтезированными химическим путем, при этом растительные препараты, несмотря на их широкое использование в народной медицине, представлены в меньшинстве (рис.1).

Также был проведен анализ лекарственного растительного сырья, зарегистрированного отечественными производителями. Установлено, что в течение 4-х анализируемых лет данный показатель увеличивался. Так, в 2015 г было зарегистрировано 27 наименований растительного сырья в 68 позициях, что составило 2,70% от общего числа отечественных лекарственных средств. В последующие годы эти показатели представлены следующими значениями: 2016 г – 35 наименований в 194 позициях (11,07%), в 2017 г - 43 наименования в 366 позициях (14,72%), в 2018 г - 45 наименований в 380 позициях (16,32%).

Полученные данные подтверждают необходимость проведения исследований по разработке высокоэффективных и качественных лекарственных препаратов для лечения заболеваний полости рта на основе местного растительного сырья и внедрение их в отечественное производство.

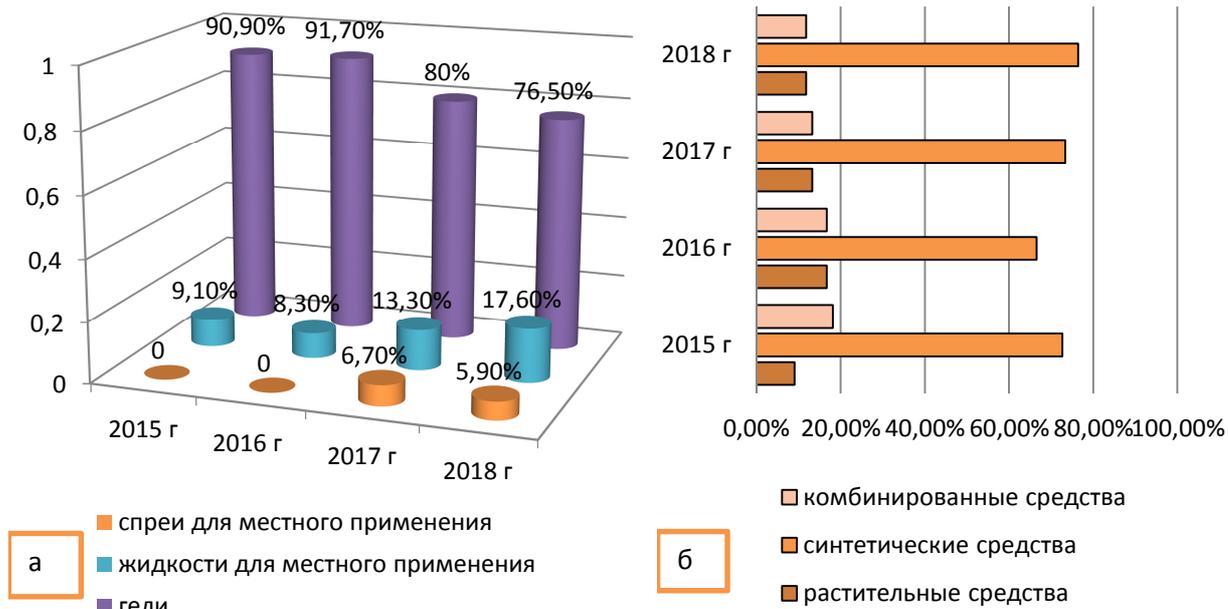


Рис.1. Анализ стоматологических лекарственных препаратов, зарегистрированных в РУз, в разрезе лекарственных форм (а) и происхождения активного начала (б)

В третьей главе диссертации, названной «**Исследования по разработке сухого экстракта комплексного состава**», приводятся результаты исследований по подбору оптимальных условий получения сухого экстракта. Для научного обоснования подбора состава был проведен фармакологический скрининг комбинаций лекарственных растений, обладающих противовоспалительным действием и представленных на фармацевтическом рынке Узбекистана, в различных соотношениях. Согласно результатам, наибольшей терапевтической активностью обладает следующая композиция: cortex Quercus, flores Chamomillae, herba Bidentis, в соотношении 1:1:2.

Следующий этап был направлен на разработку технологии получения комплексного экстракта. Все три вида используемого растительного сырья содержат в своем составе целый комплекс биологически активных веществ, однако, согласно литературным данным, именно дубильные вещества и флавоноиды, являющиеся мажорными, обеспечивают необходимый противовоспалительный эффект. Поскольку дубильные вещества лучше извлекаются водой, а флавоноиды – этиловым спиртом, процесс экстракции проводили при помощи двух экстрагентов. При этом из коры дуба было решено получать водное извлечение, а оставшийся шрот добавлять к замоченной смеси сырья ромашки и череды.

В качестве второго экстрагента для извлечения флавоноидов использовали этиловый спирт. В ходе исследований было необходимо изучить факторы, влияющие на выход БАВ, такие как: концентрация экстрагента, соотношения сырья и экстрагента, метод экстрагирования, измельченность растительного сырья, температурный фактор и др. При выборе оптимальных параметров количественное содержание суммы

флавоноидов в пересчете на рутин определяли методом спектрофотометрии при длине волны 415 ± 2 нм. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты выхода суммы флавоноидов в этанольное извлечение в зависимости от различных факторов

Фактор	Значение фактора	Количественное содержание суммы флавоноидов, в пересчете на рутин
Концентрация этилового спирта	40%	$2,17\pm 0,027\%$
	70%	$2,34\pm 0,041\%$
	90%	$2,38\pm 0,022\%$
Степень измельченности сырья	2-4 мм	$2,46\pm 0,034\%$
	5-7 мм	$2,34\pm 0,026\%$
	8-10 мм	$2,20\pm 0,038\%$
	11-13 мм	$2,18\pm 0,019\%$
Гидромодуль	1:5	$2,15\pm 0,021\%$
	1:10	$2,36\pm 0,019\%$
	1:15	$2,39\pm 0,028\%$
Метод экстрагирования	метод перколяции	$2,36\pm 0,042\%$
	метод реперколяции	$2,60\pm 0,038\%$
	метод циркуляционной экстракции	$2,88\pm 0,034\%$
Температурный фактор	40°C	$2,93\pm 0,023\%$
	60°C	$3,11\pm 0,017\%$
	80°C	$3,16\pm 0,030\%$
	100°C	$3,19\pm 0,028\%$
Наличие ультразвукового воздействия	отсутствует	$3,11\pm 0,025\%$
	присутствует	$3,34\pm 0,032\%$

На основании проведенных исследований предложена следующая технология сухого экстракта: смесь цветков ромашки и травы череды, измельченных до размеров 5-7 мм, замачивается половинным количеством 70% этилового спирта до образования «зеркальной поверхности». Кора дуба заливается 20-ти кратным объемом воды очищенной и кипятится в течение 40 минут, по истечении данного времени водный экстракт немедленно процеживается, шрот высушивается в сушильном шкафу при температуре не более 50°C и добавляется к замоченной смеси сырья ромашки и череды.

Замоченное сырье и оставшееся количество 70% этилового спирта загружается в экстрактор, смесь нагревается до 60°C и проводится циркуляционная экстракция в экстракторе «Ruian Xuanli Machinery Tank». Далее проводится экстракция ультразвуком в течение 10 минут. После окончания процесса экстракции жидкий спиртовой экстракт сливается, пропуская через фильтр, объединяется с водным экстрактом коры дуба, и оставляется на 24 часа для отстаивания. Далее объединенный жидкий экстракт повторно фильтруется, сушится методом распылительной сушки в высокоскоростной распылительной сушилке «LPG-15 Spray Drier» (производства Ruian Xuanli Machinery Co., LTD).

Полученный сухой экстракт условно назван «Фитоинфлам». Данная технология апробирована в ООО «МАКРО FARM ANDIJAN».

Изучение показателей качества анализируемого сухого экстракта проводили в соответствии с требованиями фармакопейных статей: «Экстракты» (ГФ XI, вып.2.; ГФ XIII, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9th edition) и др.

В таблице 3 приведены результаты определения качественных показателей сухого экстракта «Фитоинфлам», а в таблице 4 – количественного содержания действующих веществ и их метрологическая характеристика.

Таблица 3

**Результаты определения качественных характеристик
анализируемого сухого экстракта**

№	Определяемый показатель	Нормативы по НД	Полученные результаты
1	Внешний вид	аморфный гигроскопичный порошок коричневого цвета с зеленоватым оттенком со специф. запахом и пряным вкусом	соответствует
2	Подлинность	<i>Дубильные вещества.</i> К 10 мл спиртового раствора экстракта добавляют несколько капель раствора железоммониевых квасцов, должно появиться специф. черно-зеленое окрашивание.	соответствует
		<i>Рутин.</i> К 1-2 мл водного раствора экстракта прибавляют несколько капель раствора хлорного железа, должно появиться зеленое окрашивание	соответствует
3	Потеря в массе при высушивании	Не более 5%	3,93%
4	Тяжелые металлы	Окраска, появившаяся в испытуемом р-ре, не должна превышать окраску эталонного р-ра.	соответствует
5	Микробиологическая чистота	В 1 г сухого экстракта допускается наличие общего числа аэробных микроорганизмов – не более 10 ⁴ КОЕ, дрожжевых и плесневых грибов – не более 10 ² КОЕ, энтеробактерий, устойчивых к желчи, не более 10 ² КОЕ, при отсутствии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> . В 25 г сухого экстракта должны отсутствовать бактерии рода <i>Salmonella</i>	соответствует

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о соответствии изучаемых показателей требованиям, приведенным в НД.

В отдельной серии экспериментов были проведены исследования по определению степени гигроскопичности комплексного сухого экстракта, проведенные двумя методами: по методике, приведенной в Европейской Фармакопее (Ph.Eur.7.0, vol.1 general texts 5.11); гравиметрическим методом, предложенным С.А.Носовицкой с соавторами

Таблица 4

Результаты количественного определения биологически активных веществ в анализируемом сухом экстракте (n=5)

Навеска, г	Найденное количество биологически активных веществ, %	Метрологические характеристики
Дубильные вещества		
0,2016	16,24	$X_{cp}=16,03$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S^2=0,141$ $S=0,376$ $S_x=0,168$ $e_{cp}=2,91\%$
0,2103	16,53	
0,1992	15,63	
0,2054	15,70	
0,2031	16,07	
Сумма флавоноидов в пересчете на рутин		
0,4960	3,34	$X_{cp}=3,37$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S^2=0,005$ $S=0,072$ $S_x=0,032$ $e_{cp}=2,65\%$
0,5104	3,27	
0,5063	3,38	
0,5017	3,41	
0,4982	3,46	

При применении 1-го метода по истечении регламентированного времени исследуемый образец, сорбировал 27,81% влаги. Полученный результат согласно Европейской фармакопее (Ph.Eur.7.0, vol.1 general texts 5.11) трактуется следующим образом: анализируемый сухой экстракт «очень гигроскопичен» (поглощает 15% и более).

Результаты исследований по 2-му методу свидетельствуют о высокой гигроскопичности анализируемого сухого экстракта, находящейся в прямой зависимости от влажности окружающей среды и площади поверхности образца (рис.2). Данный факт необходимо учитывать при хранении экстракта, а также разработке технологии и установлении условий хранения лекарственных форм на его основе.

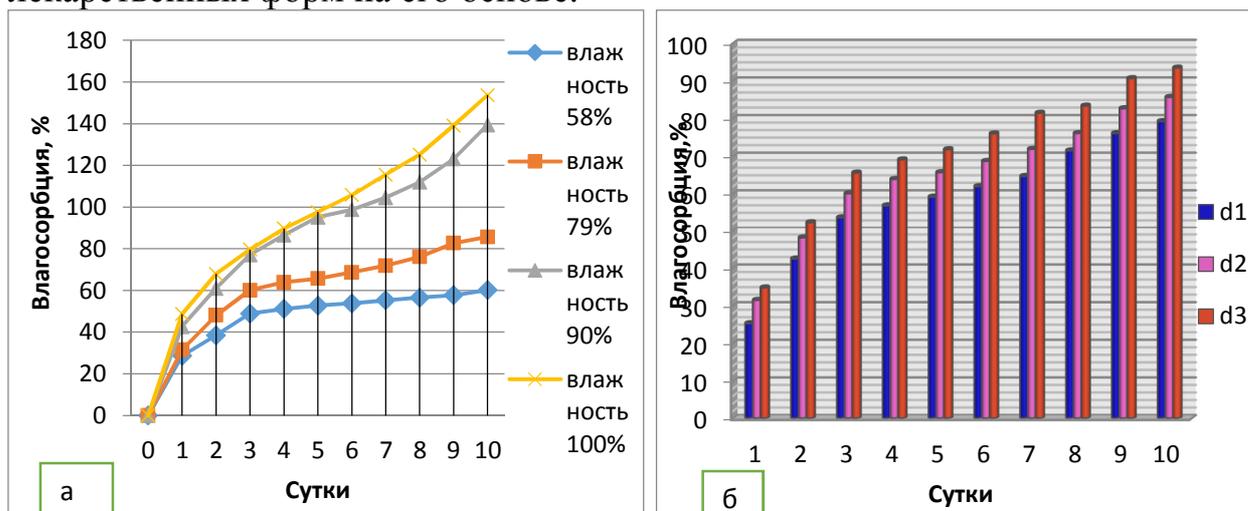


Рис. 2. Зависимость кинетики влагосорбции сухого экстракта «Фитоинфлам» от относительной влажности окружающей среды (а) и площади поверхности образца (б)

Ценность лекарственных растений обусловлена комплексом БАВ, содержащихся в их составе и обеспечивающих фармакотерапевтическое действие. Одними из подобных групп БАВ являются аминокислоты, которые помимо специфического воздействия на организм человека, также являются биогенетическими предшественниками большинства биологически активных веществ – флавоноидов, алкалоидов и др.

В результате изучения аминокислотного состава комплексного сухого экстракта «Фитоинфлам» выявлено 20 аминокислот: 15 из которых являются представителями различных классов алифатических аминокислот, 3 – ароматических и 2 – гетероциклических. Необходимо отметить, что десять из двадцати обнаруженных аминокислот являются незаменимыми, что подтверждает высокую ценность полученного сухого экстракта.

В наибольшем количестве представлены пролин (3,723 мг/100 мг), валин (1,497 мг/100 мг), аланин (1,112 мг/100 мг), аргинин (0,970 мг/100 мг), цистеин (0,909 мг/100 мг) и глутамин (0,889 мг/100 мг). Общее содержание аминокислот составило 14,767 мг/100 мг, из которых 38,97% приходится на незаменимые аминокислоты, и, соответственно, 61,03% - на заменимые.

В отдельной серии экспериментов был изучен элементный состав сухого экстракта «Фитоинфлам»: определение проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP MS). Согласно полученным данным, в анализируемом сухом экстракте обнаружено 28 элементов: из них 7 эссенциальных (Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Se, Zn), т. е. жизненно необходимых и 4 условно эссенциальных (условно жизненно необходимых) (Li, Ni, V, As). Среди обнаруженных элементов в концентрации от 100 до 1000 мг/кг содержится 3 элемента (Ca=196,5329 мг/кг, K=158,3469 мг/кг, Na=124,8336 мг/кг), в пределах от 10 до 100 мг/кг – 3 элемента (Mg=52,7207 мг/кг, Ag=35,06 мг/кг, Sr=11,5652 мг/кг), в пределах от 1 до 10 мг/кг – 5 элементов (Al=5,5983 мг/кг, Fe=4,3301 мг/кг, Cu=2,4858 мг/кг, Zn=2,3705 мг/кг, Ba= 1,4231 мг/кг) и ниже 1 мг/кг -17 элементов.

При этом содержание тяжелых металлов и мышьяка в сухом экстракте «Фитоинфлам» не превышало предельно допустимое содержание, приведенное в ГФ XIII.

Вышеприведенные данные, подтверждают ценность анализируемого сухого экстракта «Фитоинфлам» в качестве источника микро-и макроэлементов.

По результатам исследований по разработке технологии получения сухого экстракта утвержден опытно-промышленный регламент на его производство. Также разработана фармакопейная статья предприятия на сухой экстракт, которая в настоящее время находится на рассмотрении в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз».

Четвертая глава диссертации, названная «**Разработка технологии геля противовоспалительного действия**», посвящена научно-обоснованному подбору комплекса вспомогательных веществ для разработки аппликационной лекарственной формы на основе сухого экстракта

«Фитоинфлам», а также оценке ее качества и изучению структурно-механических показателей.

На основании изучения литературных источников при подборе состава геля на основе сухого экстракта «Фитоинфлам» было решено применить метод двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. В исследованиях изучалось влияние вида гелеобразователя и его концентрации (фактор А), а также вида пластификатора (фактор В) на высвобождение дубильных веществ и флавоноидов в экспериментах *in vitro*. Факторы и их уровни приведены в таблице 5.

С использованием множественного рангового критерия Дункана установлено, что по влиянию гелеобразователей на полноту высвобождения дубильных веществ их можно расположить в следующий ряд: $a_5 (a_4, a_3, a_6) > a_8$

Таблица 5

Факторы и их уровни, используемые в эксперименте

Факторы и их уровни	Наименование вспомогательного вещества	НД
Гелеобразователи		
a ₁	аэросил 5%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0434, 2013
a ₂	аэросил 7%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0434, 2013
a ₃	карбомер 1%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 1299, 2013
a ₄	карбомер 1,5%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 1299, 2013
a ₅	кармеллоза натрия 3,5%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0472, 2013
a ₆	кармеллоза натрия 4%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0472, 2013
a ₇	полиэтиленгликоль 1,5%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 1444, 2013
a ₈	полиэтиленгликоль 2%	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 1444, 2013
Пластификаторы		
b ₁	раствор сорбитола	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0437, 2013
b ₂	пропиленгликоль	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0430, 2013
b ₃	глицерин	British Ph. 2016, Ph Eur monograph 0496, 2013

$(a_7) > a_1 (a_2)$, а для суммы флавоноидов данный ряд можно представить в следующем виде: $a_5 > a_6 > a_3 > a_4 > a_7 (a_1, a_2) > a_8$. Из вышеизложенного следует, что для геля на основе сухого экстракта «Фитоинфлам» наиболее перспективным гелеобразователем является кармеллоза натрия: отклик при использовании данного вспомогательного вещества в обоих случаях был максимальным. Наименее удовлетворительными в данном аспекте оказались полиэтиленгликоль и аэросил в приведенных концентрациях.

Изучение пластификаторов показало, что влияние всех трёх использованных вспомогательных веществ не имело существенного различия. Однако при оценке эффектов взаимодействия уровней было показано, что кармеллоза натрия давала положительные результаты при сочетании с пропиленгликолем и глицерином. А уже при выборе одного из данных увлажняющих агентов можно основываться на его доступности и экономичности.

В дальнейших исследованиях нами было решено использовать в качестве пластификатора глицерин. При этом его количество подбиралось

эмпирически. Концентрация консерванта нипагина была подобрана с учетом минимального его количества, способного сдерживать рост микроорганизмов в разработанном геле. Основываясь на полученных результатах, приготовлена гелевая композиция по следующему составу:

Сухой экстракт «Фитоинфлам» -10,0 г

Кармеллоза натрия -3,5 г

Глицерин -8,0 г

Нипагин – 0,15 г

Вода очищенная - до 100,0 г

Технологическая схема получения геля приведена на рис.3.

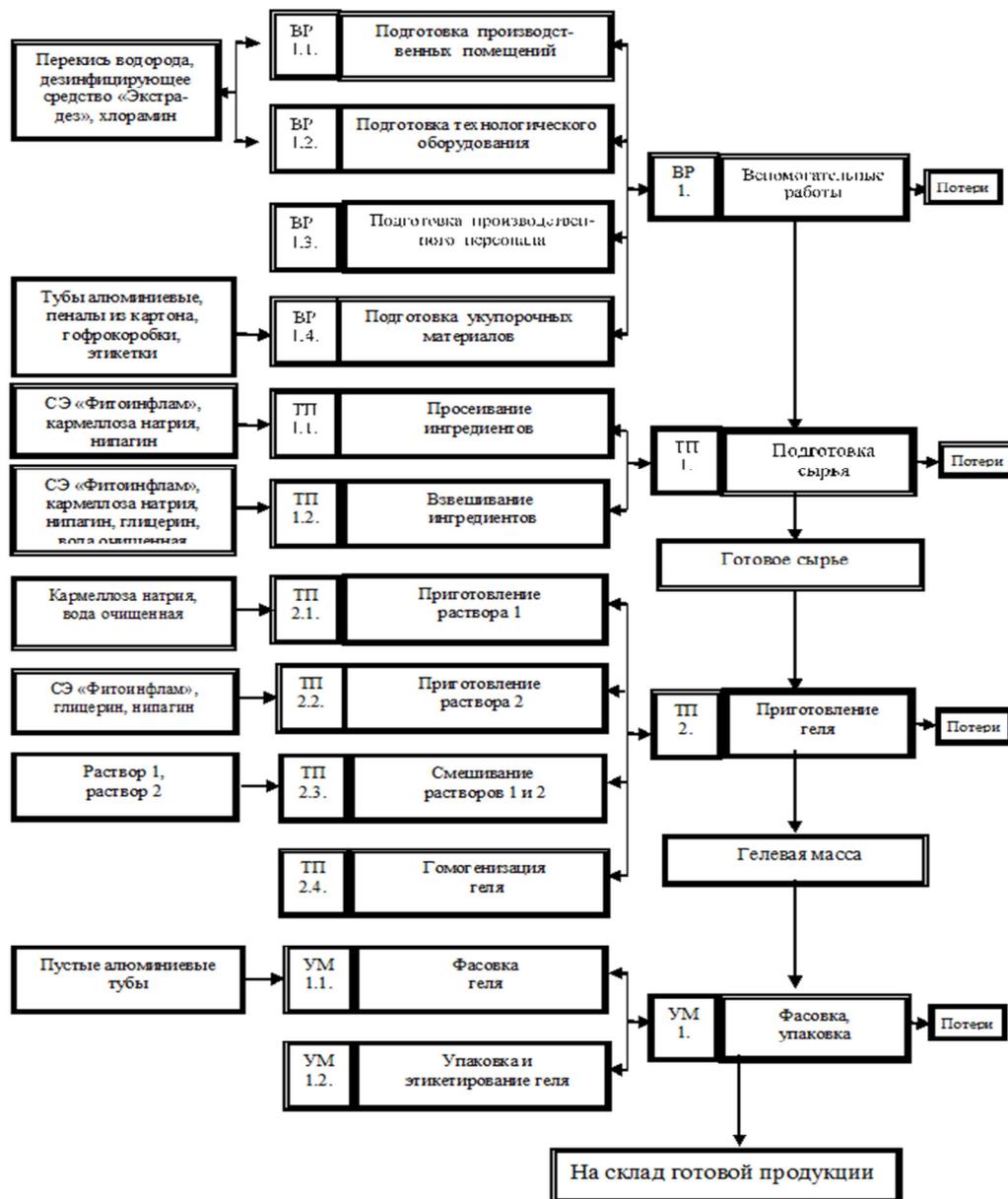


Рис.3. Схема технологического процесса геля на основе сухого экстракта «Фитоинфлам»

Контроль качества разработанного геля проводили в соответствии с требованиями фармакопейных статей: «Мази» (ГФ XI, вып.2.; ГФ XIII, ОФС.1.4.1.0008.15), «Semi-solid preparations for cutaneous application»

(European Pharmacopoeia, 9th edition) и др. Согласно полученным результатам, приведенным в таблице 6, гель на основе комплексного растительного экстракта по анализируемым качественным и количественным показателям соответствует требованиям предъявляемым НД.

Таблица 6

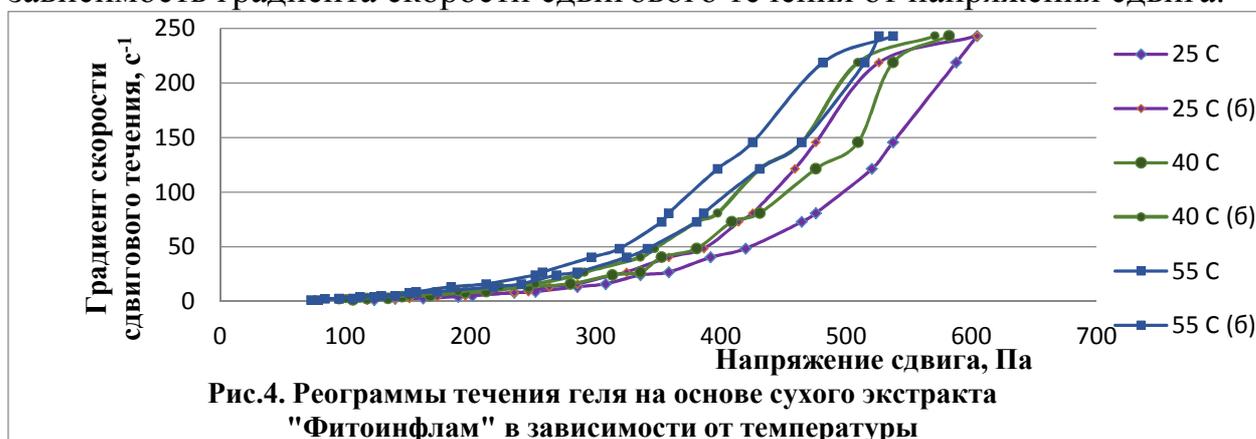
Результаты определения показателей качества геля

№	Определяемый показатель	Метод определения (НД)	Спецификация	Полученные результаты
1	Внешний вид	Органолептический метод	Однородный коричневый цвет со специфическим запахом	соответствует
2	Подлинность	<i>Дубильные вещества.</i> Реакция окрашивания для обнаружения дубильных веществ	К 10 мл извлечения геля добавляют несколько капель р-ра железоаммониевых квасцов, должно появиться специф. черно-зел. окраш-е.	соответствует
		<i>Рутин.</i> Реакция с раствором окисного железа хлорида	К 1-2 мл извлечения геля прибавляют несколько кап. р-ра хлорного железа, должно появиться зеленое окрашивание	соответствует
3	Однородность	Органолептический метод (ГФ XI, вып.2.)	Препарат должен быть однородным	соответствует
4	Коллоидная стабильность	Метод центрифугирования (ГОСТ 29188.3-91)	Не должно расслаиваться при центрифугировании в теч. 5 мин при 1500 об/мин	соответствует
5	Термостабильность	Метод термостатирования (ГОСТ 29188.3-91)	Не должен расслаиваться при термостатировании при 40±2 ⁰ С в течение 6 час	соответствует
6	Значение рН водн. извлечения (1:10)	Потенциометрический метод (Евр. Фарм., тест 2.2.3.)	От 5,0 до 7,0	6,15
7	Потеря в массе при высушивании	Метод высушивания (ОФС.1.2.1.0010.1)	Не более 14%	11,03
8	Количественное содержание	<i>Дубильные вещества.</i> Метод перманганатометрического титрования (ОФС.1.5.3.0008.15, метод 1)	не менее 8%	9,7%
		<i>Сумма флавоноидов в пересчете на рутин.</i> Метод спектрофотометрии	Не менее 2,5%	2,74%

Изучение структурно-механических показателей геля на основе сухого экстракта «Фитоинфлам» показало, что возрастание градиента скорости

сдвигового течения до значения, равного $\gamma \sim 160 \text{ с}^{-1}$, влечет за собой практически равномерное уменьшение значения вязкости, далее уменьшение незначительное. Т.е. разрушение начальной структуры геля на основе сухого экстракта «Фитоинфлам» в результате разрыва межмолекулярных связей происходит до $\gamma \sim 160 \text{ с}^{-1}$.

Для подтверждения наличия тиксотропности на рис.4 представлена зависимость градиента скорости сдвигового течения от напряжения сдвига.



Наличие гистерезисных петель подтверждает тиксотропность анализируемого геля, что является залогом хорошей намазываемости и способность к экструзии из туб. Представленные данные свидетельствуют о том, что тиксотропные свойства исследуемого геля обратимы, т.е. обладают способностью восстанавливаться после разрушения системы. Тиксотропность геля также подтверждена рассчитанным значением механической стабильности, равным 1,14.

А коэффициенты динамического течения геля, равные $Kd_1=31,03\%$; $Kd_2=72,19\%$, свидетельствуют о том, что аппликационная лекарственная форма по предлагаемому составу и технологии будет удобна для нанесения на кожные покровы и слизистую, а также будет равномерно распределяться во время технологического процесса.

Изучение влияние температурного фактора на динамическую вязкость путём экстраполяции градиента скорости к нулю позволило рекомендовать хранение геля на основе сухого экстракта «Фитоинфлам» не более 25°C .

Для полученного сухого экстракта «Фитоинфлам» и стоматологического геля на его основе проведены исследования по изучению специфической активности и острой токсичности в фармако-токсикологической лаборатории научно-исследовательского отдела ООО «Dori vositalarini Standartlash Ilmiy Markazi». Полученные результаты свидетельствуют о безвредности и ярко выраженной противовоспалительной активности лекарственных средств, сопоставимой с терапевтической эффективностью препаратов-сравнения.

В пятой главе диссертации, названной «**Изучение стабильности сухого экстракта и геля для применения в стоматологической практике**» приведены исследования по изучению стабильности их качественных и количественных показателей, проведенные в условиях естественного хранения (долгосрочные испытания) при $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Опытные образцы

упаковали в различные таро-упаковочные материалы, разрешенные к применению. Согласно полученным данным для сухого экстракта «Фитоинфлам» и стоматологического геля на его основе установлен срок годности равный 2-м годам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведенный анализ фармацевтического рынка Республики Узбекистан показал недостаточное производство отечественных препаратов для применения в стоматологической практике и ежегодное увеличения количества регистрируемого растительного сырья, т.е. показана актуальность разработки препаратов для лечения заболеваний ротовой полости на основе местных лекарственных растений.

2. Впервые по результатам изучения влияния различных факторов (вид и концентрация экстрагента, степень измельченности сырья, гидромодуль, метод экстрагирования, температура, включение дополнительных стадий) на кинетику выделения биологически активных веществ из комбинации cortex Quercus, flores Chamomillae, herba Bidentis предложена технология получения сухого экстракта «Фитоинфлам». Разработанная технология апробирована в промышленных условиях на базе ООО «MAKRO FARM ANDIJAN», по результатам подготовлен и утвержден опытно-промышленный регламент и сухой экстракт рекомендован к производству.

3. Методом двухфакторного дисперсионного анализа 8x3 с повторными наблюдениями проведен выбор гелеобразователя и пластификатора при разработке технологии геля на основе сухого экстракта «Фитоинфлам» и предложен состав и технология геля для применения в стоматологической практике.

4. Определение норм качества сухого экстракта «Фитоинфлам» и геля на его основе проведено по качественным показателям и количественному содержанию биологически активных веществ. Установлена высокая степень гигроскопичности, богатый аминокислотный и элементный состав комплексного экстракта.

5. Изучение структурно-механических показателей разработанного геля позволило установить, что данная лекарственная форма является дисперсной системой, обладающей упруго-вязко-пластичными и тиксотропными свойствами, находящимися в обратно пропорциональной зависимости от температурного фактора. Рассчитанные значения механической стабильности и коэффициентов динамического течения свидетельствуют об удовлетворительной степени распределения геля в процессе приготовления и применения на кожу и слизистые оболочки.

6. Доклинические фармакологические исследования сухого экстракта «Фитоинфлам» и геля на его основе проведены в ООО «Dori vositalarini standartlash Ilmiy Markazi». Исследования, проведенные специальными тестами, в сравнении с зарекомендовавшими себя препаратами, подтвердили высокую противовоспалительную активность разработанных лекарственных средств.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

GAIPOVA NODIRA NIGMATILLAEVNA

**TECHNOLOGY OF DENTAL GEL BASED ON PLANT RAW
MATERIALS OF ANTI-INFLAMMATORY EFFECT**

15.00.01 – technology of drugs

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

Tashkent – 2021

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2018.1.PhD/Far36

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

Scientific supervisor: **Karieva Ekut Saidkarimovna**
doctor of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents: **Tukhtaev Khakim Rakhmanovich**
doctor of pharmaceutical sciences, professor

Mamatkhanova Munirakhon Akhmatkhon qizi
Candidate of technical sciences

Leading organization: **Tashkent institute of chemical technology**

Defense will take place on « ___ » _____ 2021 at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

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

Abstract of the dissertation is distributed on « ___ » _____ 2021.
(Protocol at the register № ___ dated « ___ » _____ 2021).

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

N.S.Normakhamatov
Acting scientific secretary of scientific council on conferment of scientific degrees, D.Ch.Sc.

F.F.Urmanova
Chairman of scientific seminar at scientific council on conferment of scientific degrees, D.Ph..Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of the thesis of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the study is to obtain a dry extract "Phytoinflam", which has an anti-inflammatory effect, as well as to develop a technology for a gel dosage form based on it.

The object of the study the dry extract "Phytoinflam" and a gel dosage form based on it were selected.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time a technology was developed for obtaining a dry extract from raw oak, chamomile and three-part marigold, the optimal conditions for the extraction process were determined;

for the first time the degree of high hygroscopicity, rich elemental and amino acid compositions of the dry extract "Phytoinflam" were determined;

substantiated composition of a gel dosage form based on a dry extract "Phytoinflam" was selected and an optimal technology for its production was developed;

quality standards for the dry extract "Phytoinflam" and the gel dosage form based on it were developed;

the structural and mechanical properties of the gel based on the dry extract "Phytoinflam" have been determined, which prove the thixotropy of the system, which is able to recover after the applied deformation forces, and also that an increase in temperature leads to a decrease in these parameters;

anti-inflammatory activity and harmlessness of the dry extract "Phytoinflam" and the preparation in the form of a gel were determined.

Implementation of research results. Based on the results obtained in the development of the technology of anti-inflammatory dental gel based on plant materials:

in the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment", together with LLC "MAKRO FARM ANDIJAN", a draft of the company's pharmacopoeial monograph on dry extract "Phytoinflam" was presented (letter №29/01-385 dated October 9, 2020, letter of the Ministry of Health № 8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result of the approval of this pharmacopoeial monograph of the enterprise, it will be possible to produce an anti-inflammatory dental medicine;

together with LLC "MAKRO FARM ANDIJAN", a pilot industrial regulation for dry extract "Phytoinflam" (OPR-42 Uz-03873/04610617-1097-2020) was developed and approved. As a result of the approval of this document, it will be possible to develop and register, in accordance with the established procedure, regulatory documents for an anti-inflammatory drug;

according to the results of preclinical studies, the specific pharmacological activity of the dry extract "Phytoinflam" and the gel based on it was proved (letter of the Ministry of Health № 8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result, it became possible to manufacture a drug with reliable anti-inflammatory activity and harmlessness.

The structure and volume of dissertation. The structure of the thesis consists of an introduction, five chapters, conclusions, bibliography and appendices. The volume of the thesis is 111 pages.

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works
1 бўлим (1 часть, 1 part)

1. Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С. Тенденции развития фармацевтического рынка стоматологических препаратов Республики Узбекистан // Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2018.-№ 3. -С.22-27 (15.00.00; №2).
2. Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С. Рынок лекарственного растительного сырья Узбекистана // Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2018.-№ 4. - С.8-14 (15.00.00; №2).
3. Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С., Максудова Ф.Х. Оценка качества сухого экстракта противовоспалительного действия // Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент. - 2019.-№ 2. -С.39-43 (15.00.00; №4).
4. Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С. Определение степени гигроскопичности сухого экстракта противовоспалительного действия //Фармация.- Санкт-Петербург.- Спец. выпуск. – 2020. – С. 490-493. (15.00.00; №8).
5. Гаипова Н.Н., Туляганов Р.Т., Кариева Ё.С., Нуридуллаева К.Н. Изучение специфической активности и безвредности сухого экстракта “Фитоинфлам” //Инфекция, иммунитет и фармакология.-2020.-№4.-С. 39-45. (15.00.00; №6).
6. Karieva E.S., Gaipova N.N., Maksudova F.Kh. The utilization of the strategy of mathematical planning of the experiment in the selection of auxiliary substances for a gel based on dry extract «Fitoinflam» //International Journal of Pharmaceutical Research.-2020.-Vol.12.-Issue 4.-P.3968-3973 (Scopus IF-0,8).

II бўлим (II часть, II part)

7. Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С., Нуридуллаева К.Н. Исследования в области создания стоматологических лекарственных препаратов на основе растительного сырья // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии.-2018.-№4 (84).- С.144-145.
8. Gaipova N.N., Karieva E.S., Nuridullaeva K.N. Quality standarts of anti-inflammatory gel based on plant extract //Материалы республиканской научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» с международным участием.-Ташкент.-2019.- С.296-298.
9. Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С., Нуридуллаева К.Н. Изучение стабильности сухого экстракта противовоспалительного действия // Сборник статей международной научно-практической конференции “Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика”, посвященная 40-летию со дня образования Южно-Казахстанской медицинской академии 11-12 октября 2019 г., Шымкент, Республика Казахстан.-С.19-23.

10. Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С., Нуридуллаева К.Н. Исследования в области разработки технологии сухого экстракта комбинированного состава //Сборник материалов VII Международной научно-практической конференции с международным участием «Инновации и здоровье нации».-7-8 ноября 2019 г.-Санкт Петербург.-С.212-214.

11. Гаипова Н.Н., Баратова М.Б., Кариева Ё.С. Изучение срока годности геля на основе сухого экстракта «Фитоинфлам» // Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». -Ташкент, 2020.-С.306-307.