

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

АБДУХАЛИЛОВА НИЛУФАР САБИРОВНА

**КУРКУМА АСОСИДА БИОФАОЛ ҚЎШИМЧА
ВА СУРТМА ДОРИ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

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)

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

Абдухалилова Нилуфар Сабировна

Куркума асосида биофаол кўшимча ва суртма дори технологиясини
ишлаб чиқиш 3

Абдухалилова Нилуфар Сабировна

Разработка технологии биологически активной добавки и мази на
основе куркумы 21

Abdukhalilova Nilufar Sabirovna

Development of technology of biologically active supplement and ointment
based on turmeric 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

АБДУХАЛИЛОВА НИЛУФАР САБИРОВНА

КУРКУМА АСОСИДА БИОФАОЛ ҚЎШИМЧА
ВА СУРТМА ДОРИ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

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 В.2019.1.PhD/Far44 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:

Искандарова Шохиста Фехрузовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Юнусова Холида Маннановна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Ходжаева Ирода Ахматходжаевна
фармацевтика фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

**А.Султонов номли Ўзбекистон кимё
фармацевтика илмий-тадқиқот институти**

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

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

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ кuni тарқатилди
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

К.С.Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, ҳаракат таянч тизими касалликлари турли ёшга мансуб инсонларда ногиронликка сабаб бўлувчи асосий омиллардан бири бўлиб ҳисобланади. Бундай ҳолатлар организм функционал имкониятларини чекловчи жиддий салбий оқибатларга олиб келади. Шу муносабат билан ҳаракат таянч тизими касалликларини олдини олиш бўйича комплекс чора-тадбирлар олиб борилиб, бунда аҳолини меъёрда овқатланиши ва унинг сифат жиҳатдан мутаносиблигини таъминлашда биологик фаол қўшимчалар ҳамда микронутриентлар комплексидан фойдаланиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон фармацевтика саноатини ривожланишида инновацион технологияларни қўллаган ҳолда доривор ўсимликлар асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш бўйича кенг кўламда илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада ўсимлик хомашёларидан замонавий усулда қуруқ экстрактлар олиш, уларнинг таркибидаги биологик фаол моддаларнинг сифат ва миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш, олинган маҳсулотлардан самарали дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларнинг мақбул технологияларини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда маҳаллий доривор ўсимликлар асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалар ишлаб чиқарилиши натижасида аҳолини хавфсиз ва арзон препаратлар билан таъминлаш масаласига алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналишида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминлашини яхшилаш»¹ га қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада фармацевтик эркин иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарини ташкил этиш, маҳаллий хомашёлар асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалар ассортиментини кенгайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 апрелдаги ПҚ-2911-сон «Республика фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш учун қулай шароитларни яратиш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968 «Ўзбекистон Республикасида

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

халқ табобати соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Диссертация изланишларида қўлланилган ўсимликлар таркибидаги биологик фаол моддаларни ажратиб олиш ҳамда улар асосида дори турларини яратиш ва тиббиёт амалиётига жорий қилишда С.И.Искандаров, А.Н.Юнусходжаев, А.У.Маматханов, Р.М.Халилов, Л.Д.Котенко, С.Н.Аминов, Х.Н.Бекчанов, Ш.Н.Мадрахимов каби юртимиз олимларининг илмий ишлари алоҳида аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида диссертацияда қўлланилган ўсимлик хомашёлари асосида биологик фаол қўшимчаларнинг технологиясини ишлаб чиқиш ва уларни таркибидаги таъсир қилувчи биологик фаол моддаларни ўрганиш бўйича қуйидаги олимлар томонидан илмий изланишлар олиб борилган: G.N.Asher, K.Spelman, A.Bharti, H.Bauyer, R.A.Disilvestro, E.Jozeph, S.Zhao, J.Bomser, H.Hatcher, R.Planalp, J.Cho, F.Torti. Шунингдек, МДХ давлатларида А.П.Козлова, М.Ю.Борисов, В.А.Куркин, Е.В.Авдеева, Т.К.Рязанова, В.М.Рыжов ва б.

Ушбу диссертация ишида режалаштирилган тадқиқотлар *Curcuma longa L.*, *Ferula asse-foetida L.* ўсимлик илдиз ва илдизпояларидан замонавий циркуляцион усулда қуруқ экстрактлар олиш ва уларнинг асосида синергетик фаолликни таъминлайдиган биологик фаол қўшимча учун илмий асосланган таркиб танлаш бўйича тизимли илмий тадқиқотлар бугунги кунгача олиб борилмаган.

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

Тадқиқотнинг мақсади узун куркума (*Curcuma longa L.*) ва сассиқ каврак (*Ferula asse-foetida L.*) асосида биологик фаол қўшимча ва суртма дори технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

мавзу бўйича олиб борилган илмий ишларни таҳлил қилиш;
узун куркума ва сассиқ каврак илдиз ва илдизпоясидан замонавий циркуляцион усулда қуруқ экстракт олиш технологиясини ишлаб чиқиш;
олинган қуруқ экстрактларнинг таркибидаги биологик фаол моддаларнинг таҳлилини ўтказиш;

БФҚ капсулалари ҳамда суртма учун илмий асосланган таркиб танлаш

ва мақбул технологиясини ишлаб чиқиш;

капсула массаларининг технологик кўрсаткичларини ва суртманинг реологик хоссасаларини аниқлаш;

капсула ва суртманинг сифат меъёрларини аниқлаш ва назоратини ўтказиш;

капсула ва суртманинг сақлаш шароитини аниқлаш ҳамда яроқлилиқ муддатларини белгилаш;

олинган натижалар асосида биологик фаол кўшимча учун меъёрий ҳужжатларни тасдиқлаш мақсадида Соғлиқни сақлаш вазирлиги ва Ўзстандарт агентлигига топшириш ҳамда капсулаларни саноат миқёсида ишлаб чиқаришга жорий этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида узун куркума (*Curcuma longa L.*) ва сассиқ каврак (*Ferula asse-foetida L.*) ўсимликлари қуруқ экстрактлари, «Курмуфер» капсулалари ҳамда «Курферит» суртмаси олинган.

Тадқиқотнинг предмети икки хил доривор ўсимликлар асосида қуруқ экстрактлар олиш, улар асосида илмий асосланган капсула ҳамда суртма учун оптимал таркиб танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш, уларнинг сифат меъёрларини аниқлаш ва тегишли меъёрий-техник ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни олиб боришда замонавий технологик, физик-кимёвий (спектрофотометрия, юқори самарали суюқлик хроматографияси), биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор замонавий циркуляциян усулни қўллаб, узун куркума ва сассиқ каврак асосида қуруқ экстрактлар олиш технологияси ишлаб чиқилган;

олинган экстрактлар асосида «Курмуфер» биологик фаол кўшимчасининг ҳамда «Курферит» суртмасининг таркиби танлаган ва мақбул технологияси ишлаб чиқилган;

олинган қуруқ экстрактлар ва «Курмуфер» биологик фаол кўшимчаси ҳамда «Курферит» суртма таркибидаги биологик фаол моддаларнинг миқдори аниқланган;

«Курферит» суртмасининг структура-механик кўрсаткичларини аниқлаш натижасида у деформация кучлари таъсир эттирилганидан сўнг қайта тикланиш хусусиятига эга тиксотроп тизим эканлиги ҳамда ҳарорат ошиши ушбу кўрсаткичларнинг камайишига олиб келиши исботланган;

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

узун куркума (*Curcuma longa L.*) ва сассиқ каврак (*Ferula asse-foetida L.*) ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактлар ва уларнинг асосида ишлаб чиқилган капсула ва суртманинг сақланиш шароитлари ва яроқлилиқ муддати асосланган;

«Курмуфер» капсулалари учун меъёрий-техник ҳужжатлар ишлаб чиқилган;

«Курферит» суртмаси учун тажриба саноат регламенти ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотларда олинган натижаларнинг ишончлилик даражаси замонавий технологик, физик, физик-кимёвий ва статистик усуллардан фойдаланганлиги ҳамда саноат-тажриба шароитдаги синови билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий хомашёлардан замонавий циркуляцион усулда қуруқ экстрактлар олиш ва улар асосида «Курмуфер» биологик фаол қўшимчаси ҳамда «Курферит» суртма таркиби ва технологиясини ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган натижалар асосида «Naturex» МЧЖ билан ҳамкорликда «Курмуфер» биологик фаол қўшимчага Техник шартлар ва уларни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома ишлаб чиқилганлиги ва тасдиқланганлиги билан изоҳланади ҳамда импорт ўрнини босиш имкониятини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Куркума асосида биофаол қўшимча ва суртма дори технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Курмуфер» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар (Ts 23937838-25:2018) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 23937838-25:2018). Натижада «Naturex» МЧЖ да узун куркума ва сассик кавракдан замонавий циркуляцион усулда олинган қуруқ экстрактлар асосида «Курмуфер» капсулаларини ишлаб чиқариш имконини берган;

«Курферит» суртмаси учун тажриба саноат регламенти «PHARMACON LLC» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР-42 Уз-03873/22175941-2021). Натижада яллиғланишга қарши восита учун меъёрий хужжатларни ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниш имкони таъминланган;

Ўтказилган клиник олди синовлар натижасида узун куркума (*Curcuma longa L.*) ўсимлигидан олинган қуруқ экстракт ва унинг асосида олинган суртманинг специфик фармакологик фаоллиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада яллиғланишга қарши фаолликка эга ва токсик бўлмаган дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация иши бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 6 таси республикада ва 2 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Узун куркума ва сассиқ каврак ўсимликлари ва улар асосида олинган препаратлар: замонавий ҳолати ва тиббиётдаги ўрни»** деб номланувчи биринчи бобида тадқиқотларда қўлланилган доривор ўсимлик хомашёлари, уларнинг тиббиётдаги аҳамияти ёритилган. Шунингдек, ушбу бобда юқорида номи келтириган ўсимлик хомашёлари олинган биологик фаол қўшимчалар ва дори воситалари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот объекти ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида танланган таҳлил усулларини асослаш, асосий ва ёрдамчи моддалар, қўлланилган физик ва физик кимёвий усуллар ҳақида маълумотлар келтирилган. Тадқиқотларда Давлат Фармакопеясида келтирилган усуллардан шунингдек, юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) ва бошқа усуллардан ҳам фойдаланилган.

Диссертациянинг **«Узун куркума (*Curcuma longa L.*) ва сассиқ каврак (*Ferula asse-foetida L.*) ўсимлик хомашёлари асосида қуруқ экстракт олиш технологиясини ишлаб чиқиш»** номли учинчи бобида узун куркума ва сассиқ каврак илдизи ва илдизпояларидан замонавий циркуляцион усулда қуруқ экстракт олиш ва жараёнга таъсир этувчи омилларни ўрганиш бўйича маълумотлар келтирилган. Тадқиқотлар замонавий «Ruian Xuanli machinery Ltd» (Хитой) экстракторида олиб борилди. Экстрактор асосий экстракцион резервуар, конденсатор ҳамда вакуум конденсатордан ташкил топган. Замонавий циркуляцион усулда қуруқ экстракт олишда ажратувчи сифатида 40, 60 ва 70% этил спиртларидан фойдаланилди. Тадқиқотларнинг дастлабки босқичида қуруқ экстрактни олиш қуйидаги кетма-кетликда амалга оширилди: олдиндан тайёрланган перколяторга 10 кг тозаланиб, майдаланган ва эланган ўсимлик хомашёлари солинди. Сўнг перколяторга тозаланган сув қуйилиб, 50⁰С ҳароратгача иситилди ва 4 соатга қолдирилди. Кўрсатилган вақт ўтганидан сўнг 10 дақиқага ультратовуш ёқилди. Олинган экстрагирланган суюқлик вакуум конденсатор ва йиғичга ўтказилди. 100 л суюқ экстракт ҳосил бўлди. Ишлаб чиқариш технологик жараён асосида

курук экстракт олишда кўшимча куритиш жараёни мавжуд бўлиб, бунда «LPG-15 Spray dryer» русумли куритиш аппаратидан фойдаланилди.

Олинган хар ҳил намуна курук экстрактлар (40, 60 ва 70% этил спиртларида олинган намуналар) оч-қизғишдан тўқ-жигаранггача бўлган кукун бўлиб, зиравор ҳид ва ўзига хос таъмга эга.

Кейинги тадқиқотлар олинган курук экстрактлар (узун куркума ҳамда сассиқ каврак илдизи ва илдизпоялари курук экстрактлари)нинг таркибидаги биологик фаол моддаларнинг таҳлилига бағишланди. Бунда юқори самарали суюқлик хроматография усули қўлланилди. Тадқиқотларда Shimadzu компанияси томонидан ишлаб чиқарилган «LC-20 prominence» (Япония) ускунасидан фойдаланилди.

Натижаларга кўра замонавий циркуляцион усулда олинган узун куркума курук экстракти таркибида 9,8% куркуминоидлар борлиги аниқланиб, қуйидаги 1-жадвалда унинг метрологик тавсифи келтирилди.

1-жадвал

Узун куркума курук экстракти таркибидаги куркуминоидларнинг миқдорини аниқлаш ва унинг метрологик тавсифи

Тортим, г	Аниқланган биофаол моддаларнинг миқдори, %	Метрологик тавсифи
1,0140	9,8	$\bar{X} = 9,7600$ $S = 0,2991$ $S_{\bar{X}} = 0,1338$ $\Delta X = 0,8314$ $\Delta \bar{X} = 0,3712$ $\varepsilon \% = 5,9889$ $\bar{\varepsilon} = 3,8463 \%$
1,0210	9,75	
1,0130	9,65	
1,0112	10	
1,0205	9,6	

Жумладан узун куркума курук экстракти таркибидаги ферул кислота миқдорий таҳлили ҳам ўтказилиб, бунда унинг таркибида 0,004% ферул кислота борлиги аниқланди.

Ferula asse-foetida L., курук экстракти таркибидаги ферул кислотаси аниқланиб, унинг миқдори 0,01% ни ташкил этиши аниқланди. Қуйидаги 2-жадвалда унинг метрологик тавсифи келтирилди.

2-жадвал

Сассиқ каврак курук экстракти таркибидаги ферул кислоталарнинг миқдорини аниқлаш ва унинг метрологик тавсифи

Тортим, г.	Аниқланган биофаол моддаларнинг миқдори, %	Метрологик тавсифи
1,0124	0,0123	$\bar{X} = 0,0118$ $S = 0,0005$
1,0017	0,0111	

1,0109	0,0118	$S_{\bar{X}}=0,00023$ $\Delta X=0,00139$ $\Delta \bar{X}=0,0006$ $\varepsilon \%=4,4746$ $\bar{\varepsilon}=1,2241\%$
1,0102	0,0115	
1,0058	0,0123	

Аминокислоталарнинг организмда ғоят муҳим биологик жараёнларда қатнашишини инобатга олиб, қуруқ экстрактнинг аминокислотали таркиби ўрганилди. Фенилтиокарбомил (ФТК)-аминокислоталарнинг идентификацияси Agilent 1200 хроматографининг, Discovery HS C18 колонкасида ўтказилди. Бунда эритмалар – А: 0,14 М CH₃COONa В: CH₃CN бўлиб, оқим тезлиги 1,2 мл/дақ ни ташкил қилди, ютилиши 269 нм тўлқин узунлигида аниқланди. Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилди.

3-жадвал

Узун қуруқ ва сассиқ қаврак қуруқ экстракти аминокислотали таркиби

Аминокислоталар номи	Концентрация, мг/г		Аминокислоталар номи	Концентрация, мг/г	
	Узун қуруқ	Сассиқ қаврак		Узун қуруқ	Сассиқ қаврак
Аспарагин к-та	0,06	0,17	Пролин	0,06	0,31
Глутамин к-та	0,12	0,25	Тирозин	0,08	0,20
Серин	0,04	0,15	Валин*	0,07	0,31
Глицин	0,04	0,78	Метионин*	0,02	0,05
Аспарагин	0,04	0,77	Изолейцин*	0,08	0,26
Глутамин	0,13	0,41	Лейцин *	0,07	0,18
Цистеин	0,23	0,96	Гистидин	0,23	1,27
Треонин*	0,05	0,26	Триптофан	0,07	0,23
Аргинин	0,18	0,26	Фенилаланин*	0,03	0,11
Аланин	0,03	0,30	Лизин*	0,02	0,02
Жами				1,63	7,26

Таҳлил қилинган узун қуруқ ва сассиқ қаврак қуруқ экстракти намуналарида 7 та (* билан алмашинмайдиган аминокислоталар белгиланган) алмашинмайдиган ва 14 та алмашинадиган аминокислоталар намоён бўлган. Таъкидлаш керакки, ҳар иккала намуна балансланган аминокислотали таркибга эга бўлиб узун қуруқ қуруқ экстракти таркибида аниқланган аминокислоталар орасида гистидин (0,23 мг/гр), цистеин (0,23 мг/гр), аргинин (0,18 мг/гр), глутамин (0,13 мг/гр) миқдорий жиҳатдан устунлиги аниқланди.

Сассиқ қаврак қуруқ экстракти таркибида эса аниқланган аминокислоталар орасида гистидин (1,27 мг/гр), цистеин (0,96 мг/гр), глицин (0,78 мг/гр), аспарагин (0,77 мг/гр) миқдорий жиҳатдан устунлиги аниқланди.

Олинган куруқ экстрактлар таркибидаги макро- ва микроэлементлар миқдорини таҳлили ЎзР Фанлар академиясининг Гидрогеология ИТИ марказий лабораториси, ICP «Agilent Technologies» спектрометрида (АҚШ, Series Sr №7500) олиб борилди. Тажириба натижалари 4-жадвалда келтирилди:

4-жадвал

Узун куркума ва сассиқ каврак илдизи ва илдизпоясидан олинган куруқ экстрактларининг элемент таркиби

Элементларнинг номи	Миқдори, мг/кг		Элементларнинг номи	Миқдори, мг/кг	
	Узун куркума	Сассиқ каврак		Узун куркума	Сассиқ каврак
Li	0,210	0,260	Se	1,90	1,60
Na	560	640	Rb	13,0	4,50
Mg	1100	1500	Sr	10,0	7,70
K	22000	16000	Mo	2,70	1,80
Ca	2400	2200	Zn	9,80	130
Fe	210	160	Ba	27,0	15,0
Cu	5,40	7,90	P	950	-
Cr	-	3,70	Ce	-	1,10

4-жадвалдаги маълумотларга кўра узун куркума куруқ экстракти таркибида катта миқдорларда калий – 22000 мг/кг гача, кальций – 2400 мг/кг гача, натрий – 560 мг/кг гача мавжудлиги аниқланди. Микроэлементлар таркиби куйидагича: темир – 210 мг/кг, рух – 9,80 мг/кг, стронций 10,0 мг/кг, молибден – 2,70 мг/кг, мис – 5,40 мг/кг, цезий – 0,075 мг/кг, марганец – 81,0 мг/кг, алюминий – 1000 мг/кг, рубидий – 13,0 мг/кг. Ультрамикроэлементлар миқдори куйидаги чегараларда: селен – 1,90 мг/кг, кобальт – 0,110 мг/кг, ванадий – 0,800 мг/кг, хром – 4,00 мг/кг, никель – 3,00 мг/кг, литий – 0,210 мг/кг, кумуш – 0,013 мг/кг.

Таҳлил натижаларига кўра сассиқ каврак куруқ экстрактида катта миқдорда калий – 16000 мг/кг гача, кальций – 2200 мг/кг, натрий – 640 мг/кг мавжудлиги аниқланди. Элементлар таркиби: темир – 160 мг/кг, рух – 130 мг/кг, стронций 7,70 мг/кг, молибден – 1,80 мг/кг, мис – 7,90 мг/кг, цезий – 0,066 мг/кг, марганец – 10,0 мг/кг, алюминий – 830 мг/кг, рубидий – 4,50 мг/кг, селен – 1,60 мг/кг, кобальт – 0,180 мг/кг, ванадий – 0,890 мг/кг, хром – 3,70 мг/кг, никель – 2,80 мг/кг, литий – 0,260 мг/кг, кумуш – 0,007 мг/кг.

Токсик элементлар – кадмий, кўрғошин, бериллий, симоб ва таллий миқдори 0283-сон СанПиН да белгиланган гигиеник нормаларга мос келиши аниқланди.

Диссертациянинг «**Курмуфер**» капсулалар технологиясини ишлаб чиқиш» номли тўртинчи бобида узун куркума ҳамда сассиқ каврак ўсимлиги асосида олинган куруқ экстрактнинг технологик кўрсаткичлари ўрганилиб, улар ижобий кўрсаткичларга эга бўлмаганлиги туфайли таркибига ёрдамчи моддалар қўшиш лозим деб топилди. Куйидаги жадвалда капсула таркибини танлашда фойдаланилган ёрдамчи моддалар келтирилди (5-жадвал).

Узун куркума ва сассиқ каврак қуруқ экстрактлари сақлаган капсула таркибини танлашда фойдаланилган ёрдамчи моддалар

Фойдаланилган моддалар	Таркиблар, мг								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Узун куркума экстракти	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Сассиқ каврак экстракти	75	75	75	75	75	75	75	75	75
Мумиё	50	50	50	50	50	50	50	50	50
МКЦ	53	55	57	-	-	-	-	-	-
Картошка крахмали	-	-	-	65	70	70	-	-	-
Лактоза	-	-	-	-	-	-	66	65	70
Аэросил	15	12	15	-	-	-	-	-	-
Магний стеарат	-	4	-	5	-	5	-	5	-
Кальций стеарат	4	-	-	-	-	-	4	-	5
Натрий кроскармеллоза	3	4	3	5	5	-	5	5	-
Умумий оғирлиги	400	400	400	400	400	400	400	400	400

Узун куркума ва сассиқ каврак қуруқ экстрактлари ҳамда турли ёрдамчи моддалар билан биргаликда нам дондорлаш усулидан воз кечган ҳолда - қуруқ қоришим усулида 9 хил таркибда капсулалаш учун массалар тайёрланиб, уларнинг технологик кўрсаткичларининг ўрганиш натижалари б-жадвалда келтирилди:

Капула массаларининг технологик кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Технологик кўрсаткичлар	Таркиблар, №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ташқи кўриниши	Тўқ сариқ рангли гранулалар	-“-	-“-	-“-	-“-	-“-	-“-	-“-	-“-
Табийий оғиш бурчаги, °	45	40	62	57	36	55	35	42	46
Сочилувчанлиги 10 ⁻³ кг/с	4,91	6,82	3,85	3,97	7,1	7,7	7,9	9,0	8,9
Сочилувчан зичлиги, кг/м ³	545	670	395	410	556	570	470	620	560

Қолдиқ намлик, %	3,85	2,86	2,54	2,75	2,86	2,86	2,86	2,86	2,86
Фракцион таркиби, %	22,11	25,62	27,17	26,34	23,68	25,82	22,65	25,62	27,52
+1000 мкм –	59,43	61,28	58,67	54,23	63,22	61,08	57,27	61,28	53,29
-1000+500 мкм –	7,83	10,23	8,12	13,82	10,23	10,23	11,35	9,23	15,71
-500+250 мкм	5,66	1,87	4,40	3,45	1,87	1,67	7,67	1,87	1,87
–	4,97	1,00	1,64	2,16	1,00	1,20	1,06	2,00	1,61
-250+160 мкм									
–									

Тадқиқот натижаларига кўра ижобий технологик кўрсаткичларни намоён қилган таркиб, яъни 2 таркиб танланди. Ушбу таркиб капсулаланиб, «Курмуфер» деб шартли номланди:

Узун куркума куруқ экстракти	200 мг
Сассиқ каврак куруқ экстракти	75 мг
Мумиё	50 мг
Магний стеарат	4 мг
Аэросил	12 мг
МКЦ	55 мг
Натрий кроскармеллоза	4 мг
<i>Умумий оғирлиги</i>	400

Технологияси: Капсула таркибига кирувчи асосий таъсир этувчи ҳамда ёрдамчи моддалар аралаштирилиб, катталиги 0,5 мм бўлган элақдан ўтказилди. Эланган массани механик аралаштиргич HD 1000 ускунасига солиниб, 40 дақиқа давомида аралаштирилди. Тадқиқотларнинг навбатдаги босқичида масса капсула тўлдирувчи МФ-30 машинасида №0 рақамли капсулаларга жойланиб, ВР 150 автоматлаштирилган ускунада блистерларга қадоқланди.

Олинган капсулаларнинг сифати баҳоланди ва натижалар 7-жадвалда келтирилди.

7-жадвал

**«Курмуфер» капсулаларининг сифат кўрсаткичлари таҳлили
натижалари**

Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлиги ва ундан четланиши г, %		Парчаланиши, дақиқа	Миқдорий таҳлил, куркумин, %
	Тўлдирилган капсула учун,	Капсула массаси учун		87 %
Зарғалдоқ рангли, №0 рақамли капсулалар	0,420 ±2%	0,400± 1,2%	10-12	

Ишлаб чиқилган технологик жараёнлар ва таҳлил ишлари саноат миқёсида «Naturex» МЧЖ корхонасида синаб кўрилди ва жорий этилди.

Диссертациянинг ««Курферит» суртмаси технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган бешинчи бобида узун куркума ва сассиқ каврак куруқ экстракти асосида олинган «Курферит» суртмасининг оптимал таркибини танлаш, технологиясини ишлаб чиқиш, унинг сифат ва миқдорий кўрсаткичларига бағишланган маълумотлар келтирилган.

Суртма дори тури учун турли асосларда таркиблар танланди. Куркума асосида юмшоқ дори тури яратишда 5 хил турдаги асослардан фойдаланилди. Суртмалар гидрофоб, гидрофил, силиконли, синтетик юқори молекуляр бирикмалардан тайёрланди. Суртма намуналарининг таркиби 8-жадвалда келтирилди.

8-жадвал

Турли асослардаги суртма намуналарининг таркиби ва уларнинг миқдори

Таркиб №	№1 таркиб (Вазелин-ланолин)	№2 таркиб (МЦ-3% ли)	№3 таркиб (ПЭО 400, 1500)	№4 таркиб (Карбомер 940-1,5% ли)	№5 таркиб (Аэросиль-8% ли)
Узун куркума куруқ экстракти	3,0 г	3,0 г	3,0 г	3,0 г	3,0 г
Сассиқ каврак куруқ экстракти	2,0 г	2,0 г	2,0 г	2,0 г	2,0 г
Карбомер 940	-	-	-	1,5	-
0,1 н NaOH эритмаси	-	-	-	5 томчи	-
Вазелин	55	-	-	-	-
Ланолин	35	-	-	-	-
ПЭО 400	-	-	40,0	-	-
ПЭО 1500	-	-	30,0	-	-
Глицерин	5	19	20,0	-	-
МЦ	-	6	-	-	-
Аэросил	-	-	-	-	8
Тозаланган сув	-	70 мл	5 мл	92,4 мл	87 мл
Нипагин	-	0,1	-	0,1	0,1
Нипазол	0,1	-	-	-	-
ЖАМИ:	100 гача	100 гача	100 гача	100 гача	100 гача

Тадқиқотларнинг биринчи босқичида олинган суртмаларнинг ташқи кўриниши, бир хиллиги, коллоид турғунлиги, термотурғунлиги ва таъсир қилувчи моддаларнинг асослардан тўлиқ ажралиб чиқиши каби сифат кўрсаткичлари ўрганилди. Олинган натижалар 9-жадвалда келтирилди.

Турли асосларда олинган суртманинг сифат кўрсаткичлари

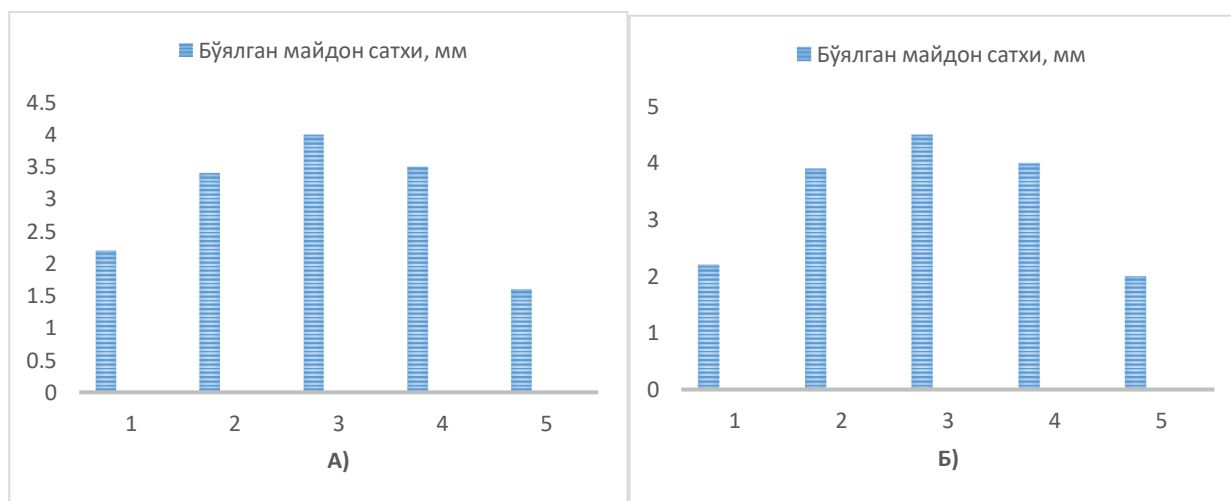
Ўрганилган кўрсаткичлар	Таркиблар				
	№1	№2	№3	№4	№5
Ташқи кўриниши	Сариқ рангли, ўзига ҳос ҳидли				
Бир хиллиги	Бир хил	Бир хил	Бир хил	Бир хил	Бир хил
Коллоид турғунлиги	Қатламларга ажралди	Қатламларга ажралди	Қатламларга ажралмади	Қатламларга ажралмади	Қатламларга ажралди
Термик турғунлиги	Қатламларга ажралди	Қатламларга ажралмади	Қатламларга ажралмади	Қатламларга ажралди	Қатламларга ажралди
pH	6,7	7,02	7,0	7,0	6,9

Натижаларга кўра 1, 2, 4, 5 таркибли суртмалар юқори ҳароратда (40-45°C) турғун бўлмай, қаватларга ажралганлиги туфайли кейинги тадқиқотлардан олиб ташланди.

Тадқиқотларимизнинг кейинги босқичида суртма биологик фаол моддаларининг ажралиб чиқиш кинетикасини биофармацевтик усулларда ўрганилди. Бунда тўғри ва тескари диффузия усуллари қўлланилди.

1) *Желатин гелига диффузия усули (тўғри диффузия усули)*-5 % ли желатин гелига индикатор 5 % ли темир (III) хлорид эритмаси солинди ва Петри косачасига қуйилиб, 2 кунга қолдирилди. Биологик фаол моддаларнинг турли асослардан ажралиб чиқиш динамикаси 1 а-расмда келтирилди. Бунда 3 намунада максимал даражада ажралиб чиқиши аниқланди.

2) *Тескари диффузия усули*: тенг миқдорда тўғри (I) ва тескари (II) эмульсия типигаги асослар модель муҳит сифатида олинди. Ушбу модель муҳити организмнинг гидрофил-липофил баланси структурасини ифодалайди. Биологик фаол моддаларнинг турли асослардан ажралиб чиқиш динамикаси 1 б-расмда келтирилди. Бунда 3-таркибли намунада максимал даражада ажралиб чиқиши аниқланди.



1-расм. Тўғри диффузия (А) ва тескари диффузия (Б) усулида биологик фаол моддаларнинг турли асослардан ажралиб чиқиш динамикаси

Ўтказилган тажрибалар натижасида 3 таркиб танланди, бунда олинган суртманинг ранги, ҳиди ўзгармади, қатламларга ажралиши кузатилмади, суртма юмшоқ консистенцияга эга.

Олиб борилган тадқиқотлар асосида 100,0 г суртма учун қуйидаги таркиб танланди:

Узун куркума қуруқ экстракти	3,0 г
Сассиқ каврак қуруқ экстракти	2,0 г
ПЭО 400	45,0
ПЭО 1500	30,0
Глицерин	20,0
Умумий оғирлиги:	100 г

Диспергирланган қуруқ экстрактлар ёки уларнинг эритмалари бир хил массали гомоген суртма ҳосил қилиш учун эритма типиди асосга киритилди. Бунинг учун узун куркума қуруқ экстракти глицеринда эритилиб, сассиқ каврак қуруқ экстракти асос билан эзиш усулида киритилди.

Суртманинг сифатини баҳолаш ва таркибидаги биологик фаол моддаларини миқдорий таҳлили. Суртма таркибидаги асосий таъсир этувчи компонентлар куркумин ва ферул кислота ҳисобланади. Суртма таркибидаги куркуминоидлар ЮССХ усулида аниқланди.

Турли тадқиқотлар натижасида танлаб олинган «Курферит» суртмаси сифати баҳоланди ва олинган натижалар 10-жадвалда келтирилди.

10-жадвал

“Курферит” суртмасининг сифат кўрсаткичлари

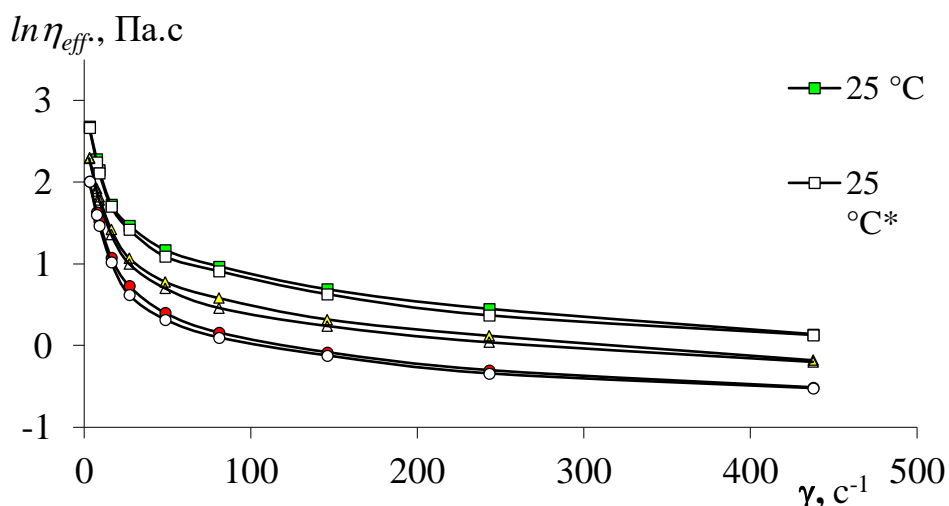
№	Ўрганилган кўрсаткичлар	МҲ бўйича кўрсаткичлар	Натижалар
1.	Ташқи кўриниши	Тўқ сариқ рангли, бир хил консистенцияли, ўзига хос хидли суртма	Талабга жавоб беради
2.	Чинлиги	Куркуминоидларга сирка кислота билан сифат реакция.	Талабга жавоб беради
		Сесквитерпенларга винилиннинг сульфат кислотадаги эритмаси билан сифат реакция.	Талабга жавоб беради
3.	Бир хиллиги	Суртма бир хил бўлиши керак	Талабга жавоб беради
4.	Коллоид турғунлиги	5 дақиқа 1500 айл/дақ тезлик мобайнида айлантирилганда қатламга ажралмаслиги керак	Талабга жавоб беради
5.	Термотурғунлик	40 ± 2 ⁰ С ҳароратда термостатда 6 соат давомида қатламларга ажралмаслиги керак.	Талабга жавоб беради
6.	рН кўрсаткичи (1:10 нисбатдаги сувли ажратма)	5,0 дан 7,0 гача	5,97

7.	Микдорий таҳлил ЮССХ	100 г суртма таркибида куркуминоидларнинг миқдори 0,294 % дан кам бўлмаслиги керак	0,295%
		100 г суртма таркибида ферул кислотанинг миқдори 0,0001% дан кам бўлмаслиги керак	0,00011%
8.	Микробиологик тозалиги	1 г препаратда бактериялар ва замбуруғларнинг умумий сони 100 дан, энтеробактериялар ва бошқа грамманфий бактериялар сони 10 дан ошмаслиги, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бўлмаслиги керак.	Талабга жавоб беради

Ноньютон суюқликларнинг қовушқоқлигини моделлаштирилган шароитларда аниқлаш суртмаларни фойдаланиш ва сақланиш шароитларини белгилаб беради. Таклиф этилаётган суртма ноньютон суюқлик бўлганлиги учун унинг структура-механик кўрсаткичлари ўрганилди.

«Курферит» суртмасининг структура-механик хусусиятлари Ц/Ц₁ «цилиндр-цилиндр» ячейкалар (ячейкалар константаси $z = 5,6$) тизимли «Реотест-2» (Германия) асбобида 25 °С, 40 °С, 55 °С ҳароратларда аниқланди. Асбобнинг ҳарорат оралиғи 5°С - 500°С.

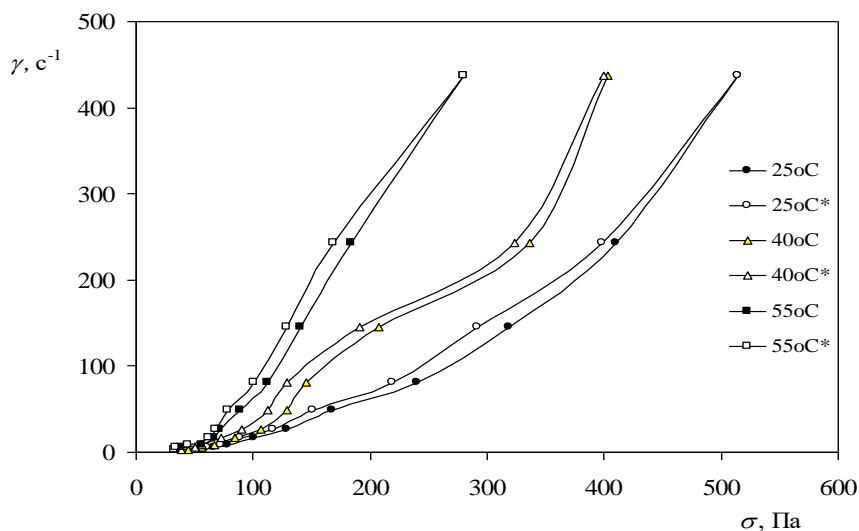
Олинган натижаларга биноан суртма намунасининг 25 °С, 40°С, 55°С ҳароратларда самарали ёпишқоқлигининг тезлик градиентига (γ) боғлиқлик реограммаси ишлаб чиқилди. Ҳароратни ортиши, самарали қовушқоқлик эгрисини кичик соҳаларда силжишини кўрсатади. Бу ҳолат суртма структурасини тузилишини ва уни ҳарорат таъсирида оқувчан ҳолатга ўтишидан далолат беради (2-расм).



2-расм. Суртма намунасининг 25°С, 40°С, 55°С ҳароратларда самарали ёпишқоқлик логарифми нинг тезлик градиентига боғлиқлиги
Бу ерда 25 ° С, 40 ° С, 55 ° С тўғридан тўғри ўлчаш (ошиши билан),
25 ° С *, 40 ° С *, 55 ° С * тескари ўлчаш (пасайиши билан).

Барча ҳолатларда кесиш майдони таъсири кучайиши билан тезлик градиентининг ошишида $\ln \Pi_{eff}$ нинг кескин пасайиши кузатилди. Тезлик градиентининг ўсишининг бошланғич қисмида $\gamma \rightarrow 0-40 \text{ с}^{-1}$ кейин $\ln \Pi_{eff}$ $\gamma \rightarrow 500 \text{ с}^{-1}$ гача бир меёрда пасайиши кузатилди. Ҳароратнинг ўсиши суртманинг қовушқоқлиги (оқувчанлик)ни пасайишига олиб келмоқда, яъни ҳароратни ошиши билан реограммалар кичик қийматлар $\ln \Pi_{eff}$ майдонида силжиши кузатилди.

Кейинги тажрибаларда суртма намунасида тиксотропик хоссаси ўрганилиб, 3-расмда тезлик градиентини сурилиш кучланишга боғлиқлигини ифодаловчи чизма келтирилди.



3-расм. Суртма тезлик градиентининг кучланишга боғлиқлиги

Расмдан 25 °C, 40 °C, 55°C ҳароратларда гистерезис халқаси ёрқин намоён бўлиши кўриниб, бу намуна тезлик градиентини 50-300 с⁻¹ оралиғида структура ўзгариш жараёни кечишидан далолат беради.

«Курферит» суртмасининг оқиш активланиш энергияси 26,6 кДж/моль бўлиб, у Эйринг-Френкель формуласи ($\ln \eta = \ln A + (E_a/R)1/T$) орқали ҳисобланди. Маълумки, водород боғи энергиясининг диапазони 3-50 кДж/молни ташкил этиб, бу суртмани қатламли оқишида силжиш майдонида ковалент боғ даражасида эмас, балки водород даражасида узилишидан далолат беради. Олинган натижа суртмаларни амалиётда қўллаш учун жуда муҳим тавсифнома бўлади.

Натижаларга кўра, суртма таркибига киритилган гель хосил қилувчи ва бошқа ёрдамчи моддалар ҳамда уни сақлаш шароити суртманинг реологик хусусиятларга сезиларли таъсир кўрсатиш аниқланди. Олинган суртманинг оптимал сақланиш ҳарорати 25 °C деб белгиланди.

«Курферит» суртмасининг сақланиш муддати табиий усулда 2 йил давомида ўрганилди. Суртма 2 йил мобайнида сақлангандан сўнг барча текширилаётган кўрсаткичлар бўйича меъёрий ҳужжатларда келтирилган талабларга жавоб берди.

ҲУЛОСА

1. Биринчи марта узун куркума ва сассиқ каврак илдизи ва илдизпояларидан замонавий циркуляцион усулни қўллаб куруқ экстрактларни олиш технологияси тавсия этилди. Олинган куруқ экстрактлар таркибидаги таъсир этувчи моддалари-куркуминоидлар, ферул кислота ҳамда аминокислоталарнинг миқдорий таҳлили ўтказилди ва сифат меъёрлари белгиланди.
2. Илк бор узун куркума (*Curcuma longa L.*) ва сассиқ каврак (*Ferula assefoetida L.*) ўсимлик хомашёлари асосида капсулаланган биологик фаол қўшимча ҳамда суртма технологияси ишлаб чиқилди ва улар учун илмий асосланган таркиб таклиф этилди.
3. «Курферит» суртмаси технологияси «Pharmakon LLC» МЧЖда саноат шароитида синовдан ўтказилиб, олинган натижалар асосида тажриба-саноат технологик регламенти тасдиқланди ва ушбу технология ишлаб чиқаришга тавсия этилди.
4. Илк бор «Курферит» суртмасининг реологик хоссалари: структура қовушқоқлиги, оқувчанликнинг активланиш энергияси ўрганилиб, ушбу хоссалар ҳароратга узвий боғлиқлиги белгиланди.
5. Капсула шаклидаги «Курмуфер» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар (Ts 23937838-25:2018) ва Технологик йўриқнома (ТИ 23937838-25:2018) ишлаб чиқилди ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ва «Ўзстандарт» агентлиги томонидан тасдиқланди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

АБДУХАЛИЛОВА НИЛУФАР САБИРОВНА

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ
ДОБАВКИ И МАЗИ НА ОСНОВЕ КУРКУМЫ**

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 под номером В.2019.1.PhD/Far44.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Искандарова Шохиста Фехрузовна**
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Юнусова Холида Маннановна**
доктор фармацевтических наук, профессор

Ходжаева Ирода Ахматходжаевна
доктор фармацевтических наук

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

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, улица 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, улица Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Автореферат диссертация разослан «__» _____ 2021 г.
(Реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2021 г.).

К.С. Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Ф. Ф. Урманова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания опорно-двигательной системы являются одним из основных факторов, приводящих людей различного возраста к инвалидности. Эти заболевания приводят к серьезным негативным последствиям, ограничивающим функциональные возможности человека. В связи с этим, проводится комплекс мероприятий по профилактике заболеваний опорно-двигательной системы, предусматривающие разработку и использование биологически активных добавок и комплекса микронутриентов для обеспечения качественного и сбалансированного питания населения.

Во всем мире в области фармацевтической промышленности большое внимание уделяется научным исследованиям по созданию лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе лекарственных растений с использованием инновационных технологий. Одним из направлений данных научных исследований является получение и стандартизация сухих экстрактов из растительного сырья современным способом, а также разработка на их основе состава и технологий эффективных лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

В нашей республике особое внимание уделяется развитию производства эффективных, безопасных и доступных биологически активных добавок, и лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья, а также обеспечению ими населения. В четвертом направлении Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены важные задачи, направленные на «дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, улучшение обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений доступными, эффективными лекарственными средствами и медицинскими изделиями».¹ В связи с этим важное значение имеет организация свободных экономических зон фармацевтического производства, расширение ассортимента биологически активных добавок из местного сырья.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации мер, обозначенных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-2911 от 20 апреля 2017 года «О мерах по созданию благоприятных условий для ускоренного развития фармацевтической промышленности республики», ПП-3489 «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», ПП-3968 от 12 октября 2018 года «О мерах по упорядочен сферы

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

народной медицины в Республике Узбекистан» и других нормативных актах, относящихся к данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В области выделения биологически активных веществ из растений, а также разработки и внедрения их в практическую медицину особое значение имеют научные труды таких отечественных учёных, как С.И.Искандаров, А.Н. Юнусходжаев, А.У.Маматханов, Р.М. Халилов, Л.Д. Котенко, С.Н. Аминов, Х.Н. Бекчанов, Ш.Н. Мадрахимов.

В мировом масштабе научные исследования по разработке технологии и изучению потребления биологических активных добавок из растительного сырья, проведены следующими учеными: G.N.Asher, K.Spelman, A.Bharti, H.Bauyer, R.A.Disilvestro, E.Jozeph, S.Zhao, J.Bomser, H.Hatcher, R.Planalp, J.Cho, F.Torti. В странах СНГ важны научные исследования таких ученых, как А.П.Козлова, М.Ю.Борисов, В.А.Куркин, Е.В.Авдеева, Т.К.Рязанова, В.М.Рыжов.

Запланированные в рамках данной диссертационной работы исследования по получению сухих экстрактов из корней и корневищ *Curcuma Longa L.*, и *Ferula asse-foetida L.* современным циркуляционным методом, а также подбору научно-обоснованного, обеспечивающий синергетическую активность состава биологически активных добавок на их основе 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 на тему «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья и координационных соединений и внедрение их в медицинскую практику».

Целью исследования является разработка технологии биологически активной добавки и мази на основе куркумы длинной (*Curcuma longa L.*) и ферулы вонючей (*Ferula asse-foetida L.*).

Задачи исследования:

проведение анализа литературных данных по теме диссертационного исследования;

разработка технологии получения сухих экстрактов из корней и корневищ куркумы длинной и ферулы вонючей современным циркуляционным методом;

определение содержания биологически активных веществ в полученных сухих экстрактах;

подбор научно-обоснованного состава и разработка технологии капсул БАД, а также мазевой лекарственной формы на основе полученных экстрактов;

определение технологических показателей капсулируемых масс, а также реологических свойств мази;

оценка качества капсул и мази;

определение условий хранения и срока годности капсул и мази;

на основе полученных результатов разработка нормативных документов на биологически активную добавку и предоставление их на утверждение в Министерство здравоохранения Республики Узбекистан и агентство «Узстандарт», внедрение полученных капсул в промышленное производство.

В качестве объекта исследования использованы сухие экстракты растений куркумы длинной (*Curcuma longa L.*) и ферулы вонючей (*Ferula asse-foetida L.*), а также капсулы «Курмуфер» и мазь «Курферит».

Предметом исследования является получение сухих экстрактов из двух видов лекарственных растений, разработка технологии и подбор научно-обоснованного состава капсул и мази на их основе, проведение оценки их качества и подготовка соответствующих нормативно-технических документов.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработана технология получения сухих экстрактов куркумы длинной и ферулы вонючей с использованием современного циркуляционного метода;

на основе полученных экстрактов подобран состав и разработана технология биологически активной добавки капсул «Курмуфер» и мази «Курферит»;

определено количественное содержание биологически активных веществ, содержащихся в полученных экстрактах, а также биологически активной добавки «Курмуфер» и мази «Курферит»;

определены структурно-механические свойства мази «Курферит», доказывающие тиксотропность системы, способной восстанавливаться после приложенных сил деформации, а также то, что повышение температуры приводит к уменьшению данных параметров;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы условия хранения и сроки годности сухих экстрактов, полученных на основе куркумы длинной (*Curcuma longa L.*) и ферулы вонючей (*Ferula asse-foetida L.*), а также капсул и мази, разработанных на их основе;

разработана и утверждена нормативно-техническая документация на капсулы «Курмуфер»;

разработан опытно-промышленный регламент мази «Курферит».

Достоверность результатов исследования. Степень достоверности полученных результатов определяется использованием современных технологических, физических, физико-химических и статистических методов, а также испытаниями в производственно-экспериментальных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основе растительного сырья получены сухие экстракты современным циркуляционным методом, подобран состав и разработана технология капсулированной биологически активной добавки «Курмуфер» и мази «Курферит» на их основе.

Практическая значимость полученных результатов исследования состоит в том, что совместно с ООО «Naturex» разработаны Технические условия на капсулы биологической активной добавки «Курмуфер» и Технологические инструкции по их производству для практического применения в медицинской практике, что послужит расширению ассортимента импортозамещающих биологических активных добавок.

Внедрение результатов исследований. На основе научных исследований по разработке состава и технологии биологически активной добавки капсул «Курмуфер» и мази на основе куркумы получены следующие результаты:

Агентством «Узстандарт» утверждены Технические условия на биологическую активную добавку «Курмуфер» (Ts 23937838-25: 2018) и Технологическая инструкция по её производству (ТИ 23937838-25: 2018), утвержденная Республиканским государственным центром санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. В результате освоено производство биологически активных капсул «Курмуфер» на ООО «Naturex» на основе сухого экстракта из куркумы длинной и ферулы вонючей современным циркуляционным методом;

совместно с ООО «PHARMACON LLC» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на мазь «Курферит» (ОПР-42 Уз-03873/22175941-2021). В результате утверждения данного документа будет предоставлена возможность разработки и регистрации в установленном порядке нормативных документов на противовоспалительное средство;

по результатам доклинических исследований доказана специфическая фармакологическая активность сухого экстракта куркумы длинной и мази 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 7 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 8 научных статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени философии (PhD), в том числе 6 статей 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 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертации, сформулированы цель и задачи, объект и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследования и опубликованных работах, а также структуре диссертации.

В первой главе диссертации, под названием **«Препараты, полученные на основы куркумы длиной и ферулы вонючей: современное состояние и значение в медицине»** приведены сведения о лекарственном растительном сырье, используемых в настоящих научных исследованиях для получения биологически активных добавок, освещена их значимость в медицине. В главе также приведена информация о биологически активных добавках и лекарственных препаратах, полученных на основе куркумы длинной и ферулы вонючей.

Во второй главе диссертации, названной **«Объекты и методы исследования»**, приведено обоснование выбранных методов анализа, даны сведения об основных и вспомогательных веществах, использованных технологических, физических и физико-химических методах. В исследованиях использованы методы, описанные в Государственной фармакопее, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), а также другие современные методы.

В третьей главе диссертации под заглавием **«Разработка технологии получения сухих экстрактов на основе растительного сырья куркумы длинной (*Curcuma longa L.*) и ферулы вонючей (*Ferula asse-foetida L.*)»** приведены сведения о технологии получения сухого экстракта из корней и корневищ куркумы длинной и ферулы вонючей современным циркуляционным методом и изученных факторах, влияющих на данный

процесс. Исследования проводились на современном экстракторе «Ruian Xuanli machinery Ltd» (Китай). Данный экстрактор состоит из основного экстракционного бака, конденсатора и вакуумного конденсатора. В качестве экстрагентов при получении сухого экстракта современным циркуляционным методом был использован 40, 60 и 70% этиловый спирт. На начальном этапе исследования сухой экстракт получали в следующей последовательности: 10 кг очищенного, измельченного и просеянного растительного сырья помещали в заранее подготовленный перколятор. Затем в перколятор заливали воду очищенную, нагревали до 50 °С и оставляли на 4 часа. По истечении указанного времени включали ультразвук на 10 минут. Полученное извлечение переносили в вакуумный конденсатор и сборник. При этом объем полученного жидкого экстракта составил 100 л. Для получения порошкообразного экстракта использовали распылительную сушку, которая была проведена на оборудовании «LPG-15 Spray dryer».

Полученные три образца сухого экстракта (образцы, полученные на 40, 60 и 70% спирте этиловом) представляют собой порошок от темно-жёлтого до оранжевого цвета с пряным запахом и характерным вкусом.

Дальнейшие исследования были посвящены определению количественного содержания биологически активных веществ в полученных сухих экстрактах. Исследования проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе компании Shimadzu «LC-20 prominence» (Япония).

По результатам исследований, в сухом экстракте куркумы длинной, полученном современным циркуляционным методом, содержание куркуминоидов составило 9,8%. В таблице 1 приведены результаты определения количественного содержания куркуминоидов и их метрологическая характеристика.

Таблица 1

Результаты определения количественного содержания куркуминоидов и метрологическая характеристика в сухом экстракте куркумы длинной

Навеска, г	Содержание куркуминоидов, %	Метрологическая характеристика
1,0140	9,8	$\bar{X} = 9,7600$ $S = 0,2991$ $S_{\bar{X}} = 0,1338$ $\Delta X = 0,8314$ $\Delta \bar{X} = 0,3712$ $\varepsilon \% = 5,9889$ $\bar{\varepsilon} = 3,8463 \%$
1,0210	9,75	
1,0130	9,65	
1,0112	10	
1,0205	9,6	

Также, проведен количественный анализ феруловой кислоты в сухом экстракте куркумы вышеприведенным методом. По результатам исследования содержание феруловой кислоты в сухом экстракте куркумы длиной составило 0,004%.

Дальнейшие исследования были направлены на определение количественного содержания феруловой кислоты в сухом экстракте *Ferula asse-foetida* L. Установлено, что её содержание в сухом экстракте составило 0,01%. В таблице 2 приведены результаты определения количественного содержания феруловой кислоты и их метрологическая характеристика.

Таблица 2

Результаты определения количественного содержания и метрологическая характеристика феруловой кислоты в сухом экстракте ферулы вонючей

Навеска, г	Содержание феруловой кислоты, %	Метрологическая характеристика
1,0124	0,0123	$\bar{X} = 0,0118$ $S = 0,0005$ $S_{\bar{X}} = 0,00023$ $\Delta X = 0,00139$ $\Delta \bar{X} = 0,0006$ $\varepsilon \% = 4,4746$ $\bar{\varepsilon} = 1,2241\%$
1,0017	0,0111	
1,0109	0,0118	
1,0102	0,0115	
1,0058	0,0123	

Учитывая участие аминокислот в жизненно важных биологических процессах организма, изучен аминокислотный состав сухих экстрактов. Идентификация фенилтиокарбамил (ФТК)-аминокислот была проведена на хроматографе Agilent 1200 с колонкой Discovery HS C18. Растворы - А: 0,14 М CH_3COONa В: CH_3CN . Скорость потока 1,2 мл/мин, максимум поглощения при длине волны 269 нм. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Аминокислотный состав сухого экстракта куркумы длиной и ферулы вонючей

Название аминокислот	Концентрация, мг/г		Название аминокислот	Концентрация, мг/г	
	Сухой экстракт Куркумы длиной	Сухой экстракт Ферулы вонючей		Куркума длинная	Ферула вонючая
Аспарагиновая к-та	0,06	0,17	Пролин	0,06	0,31
Глутаминовая к-та	0,12	0,25	Тирозин	0,08	0,20
Серин	0,04	0,15	Валин*	0,07	0,31

Глицин	0,04	0,78	Метионин*	0,02	0,05
Аспарагин	0,04	0,77	Изолейцин*	0,08	0,26
Глутамин	0,13	0,41	Лейцин*	0,07	0,18
Цистеин	0,23	0,96	Гистидин	0,23	1,27
Треонин*	0,05	0,26	Триптофан*	0,07	0,23
Аргинин	0,18	0,26	Фенилаланин*	0,03	0,11
Аланин	0,03	0,30	Лизин*	0,02	0,02
Всего				1,63	7,26

В проанализированных (* отмечены незаменимые аминокислоты) образцах сухого экстракта куркумы длинной и ферулы вонючей было обнаружено 14 аминокислот, из которых 7 являются незаменимыми. Следует отметить, что оба образца содержат сбалансированный аминокислотный состав. В сухом экстракте куркумы длинной аминокислоты гистидин (0,23 мг/г), цистеин (0,23 мг/г), аргинин (0,18 мг/г), глутамин (0,13 мг/г) превалируют над другими.

Среди аминокислот, выявленных в составе сухого экстракта ферулы вонючей было отмечено количественное превосходство таких аминокислот как гистидин (1,27 мг/г), цистеин (0,96 мг/г), глицин (0,78 мг/г), аспарагин (0,77 мг/г).

Исследования по определению количественного содержания макро- и микроэлементов были проведены в Центральной лаборатории Института гидрогеологии АН РУз (г. Ташкент) на спектрометре ICP «Agilent Technologies» (США, Series Sr №7500). Результаты исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4

Элементный состав сухих экстрактов, полученных из корня и корневища куркумы длинной и ферулы вонючей

Название элементов	Количество, мг/кг		Название элементов	Количество, мг/кг	
	Куркума длинная	Ферула вонючая		Куркума длинная	Ферула вонючая
Li	0,210	0,260	Se	1,90	1,60
Na	560	640	Rb	13,0	4,50
Mg	1100	1500	Sr	10,0	7,70
K	22000	16000	Mo	2,70	1,80
Ca	2400	2200	Zn	9,80	130
Fe	210	160	Ba	27,0	15,0
Cu	5,40	7,90	P	950	-
Cr	-	3,70	Ce	-	1,10

Согласно таблице 4, сухой экстракт куркумы содержит большое количество калия-22000 мг/кг, кальция-2400 мг/кг, натрия-560 мг/кг. Состав микроэлементов включает следующие элементы: железо - 210 мг/кг, цинк - 9,80 мг/кг, стронций - 10,0 мг/кг, молибден - 2,70 мг/кг, медь - 5,40 мг/кг, цезий - 0,075 мг/кг, марганец - 81,0 мг/кг, алюминий - 1000 мг/кг, рубидий - 13,0 мг/кг. Количественное содержание ультрамикроэлементов находится в

следующих пределах: селен - 1,90 мг/кг, кобальт - 0,110 мг/кг, ванадий - 0,800 мг/кг, хром - 4,00 мг/кг, никель - 3,00 мг/кг, литий - 0,210 мг/кг, серебро - 0,013 мг/кг.

В результате проведенных исследований выявлено наличие в сухом экстракте ферулы вонючей большого количества калия - 16000 мг/кг, кальция - 2200 мг/кг, натрия - 640 мг/кг. Элементный состав включает: железо - 160 мг/кг, цинк - 130 мг/кг, стронций - 7,70 мг/кг, молибден - 1,80 мг/кг, медь - 7,90 мг/кг, цезий - 0,066 мг/кг, марганец - 10,0 мг/кг, алюминий - 830 мг/кг, рубидий - 4,50 мг/кг, селен - 1,60 мг/кг, кобальт - 0,180 мг/кг, ванадий - 0,890 мг/кг, хром - 3,70 мг/кг, никель - 2,80 мг/кг, литий - 0,260 мг/кг, серебро - 0,007 мг/кг.

Установлено, что содержание токсичных элементов - кадмия, свинца, бериллия, ртути и таллия, соответствует гигиеническим нормам, установленным СанПиН №0283-10.

В четвертой главе диссертации «Разработка технологии капсул «Курмуфер»» приведены результаты исследований по изучению технологических показателей сухих экстрактов, полученных из куркумы длинной и ферулы вонючей. Так как полученные образцы не обладали удовлетворительными технологическими параметрами, для их улучшения было решено провести исследования по выбору оптимальных вспомогательных веществ. В нижеследующей таблице перечислены вспомогательные вещества, использованные при выборе состава капсул (таблица 5).

Таблица 5

Вспомогательные вещества, использованные при выборе состава капсул, содержащих сухие экстракты куркумы длинной и ферулы вонючей

Использованные вещества	Составы, мг								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Экстракт куркумы длинной	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Экстракт ферулы вонючей	75	75	75	75	75	75	75	75	75
Мумиё	50	50	50	50	50	50	50	50	50
МКЦ	53	55	57	-	-	-	-	-	-
Картофельный крахмал	-	-	-	65	70	70	-	-	-
Лактоза	-	-	-	-	-	-	66	65	70
Аэросил	15	12	15	-	-	-	-	-	-
Магний стеарат	-	4	-	5	-	5	-	5	-
Кальций стеарат	4	-	-	-	-	-	4	-	5
Натрий кроскармеллоза	3	4	3	5	5	-	5	5	-
Общая масса	400	400	400	400	400	400	400	400	400

Отказавшись от метода влажного гранулирования, были подготовлены массы для капсулирования в 9 различных составах методом сухого перемешивания сухих экстрактов куркумы длинной и ферулы вонючей вместе с различными вспомогательными веществами. Результаты изучения их технологических показателей приведены в таблице 6.

Таблица 6

Изучение технологических показателей капсулируемых масс

Технологические показатели	Составы, №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Внешний вид	Гранулы темно-желтого цвета	“-	“-	“-	“-	“-	“-	“-	“-
Угол естественного откоса, °	45	40	62	57	36	55	35	42	46
Сыпучесть, 10 ⁻³ кг/с	4,91	6,82	3,85	3,97	7,1	7,7	7,9	9,0	8,9
Насыпная плотность, кг/м ³	545	670	395	410	556	570	470	620	560
Остаточная влажность, %	3,85	2,86	2,54	2,75	2,86	2,86	2,86	2,86	2,86
Фракционный состав, %	22,11	25,62	27,17	26,34	23,68	25,82	22,65	25,62	27,52
+1000 мкм –	59,43	61,28	58,67	54,23	63,22	61,08	57,27	61,28	53,29
-1000+500 мкм –	7,83	10,23	8,12	13,82	10,23	10,23	11,35	9,23	15,71
-500+250 мкм –	5,66	1,87	4,40	3,45	1,87	1,67	7,67	1,87	1,87
-250+160 мкм –	4,97	1,00	1,64	2,16	1,00	1,20	1,06	2,00	1,61

Были изучены технологические характеристики капсульных масс, полученных по 9 выше указанным составам. По результатам, был выбран состав №2 с удовлетворительными технологическими характеристиками.

Состав капсул, условно названных «Курмуфер»:

Сухой экстракт куркумы длинной	200 мг
Сухой экстракт ферулы вонючей	75 мг
Мумиё	50 мг
Магния стеарат	4 мг
Аэросил	12 мг
МКЦ	55 мг
Натрий кроскармеллоза	4 мг
<i>Общая масса</i>	400 мг

Технология: капсулируемую массу перемешивали и пропускали через сито размером 0,5 мм. Просеянную массу помещали в механическую мешалку HD 1000 и перемешивали в течение 40 мин. На следующем этапе исследования масса была капсулирована в капсулы №0 на капсуло-наполнительной машине MF-30 и расфасована в блистеры на автоматизированном оборудовании ВР 150.

Проведена оценка качества полученных капсул, результаты которой представлены в таблице 7.

Таблица 7

Оценка качества капсул «Курмуфер»

Внешний вид	Средний вес и отклонение от него, г,%		Распадаемость, минут	Количественный анализ, куркумин,%
	Для наполненной капсулы	Для содержимого капсулы		
Капсулы светло-желтого цвета, №0	0,420 ±2%	0,400± 1,2%	10-12	87 %

Разработанные технологические процессы и методы анализа апробированы в промышленных масштабах на предприятии ООО «Naturex».

В пятой главе диссертации «**Разработка технологии мази «Курферит»**» представлены исследования по выбору оптимального состава, разработке технологии, определению качественных и количественных показателей мази под названием «Курферит», разработанной на основе сухих экстрактов куркумы длинной и ферулы вонючей.

Для подбора оптимального состава и разработки технологии мази было приготовлено 5 композиций на гидрофобной, гидрофильной, силиконовой, синтетической высокомолекулярной основах. Составы мазевых образцов приведены в таблице 8.

Таблица 8

Количество ингредиентов для выбора состава мази

Состав №	№1 состав (Вазелин-ланолин)	№2 состав (3%-раствор МЦ)	№3 состав (ПЭО 400, 1500)	№4 состав (1,5%-раствор Карбомер 940)	№5 состав (раствор 8% Аэросил)
Основы					
Сухой экстракт куркумы длинной	3,0 г	3,0 г	3,0 г	3,0 г	3,0 г
Сухой экстракт ферулы вонючей	2,0 г	2,0 г	2,0 г	2,0 г	2,0 г
Карбомер 940	-	-	-	1,5	-
0,1 н. раствора	-	-	-	5 капель	-

NaOH					
Вазелин	55	-	-	-	-
Ланолин	35	-	-	-	-
ПЭО 400	-	-	40,0	-	-
ПЭО 1500	-	-	30,0	-	-
Глицерин	5	19	20,0	-	
МЦ	-	6	-	-	
Аэросил	-	-	-	-	8
Дистиллированная вода	-	70 мл	5 мл	92,4 мл	87 мл
Нипагин	-	0,1	-	0,1	0,1
Нипазол	0,1	-	-	-	-
Всего	До 100 г	До 100 г	До 100 г	До 100 г	До 100 г

На первом этапе испытаний были изучены такие качественные показатели мази, как внешний вид, однородность, коллоидная стабильность, термостойкость и полнота высвобождения действующих веществ из основ. Результаты исследований приведены в таблице 9.

Таблица 9

Качественные показатели разработанных мазей, полученных на различных основах

Изученные показатели	Составы				
	№1	№2	№3	№4	№5
Внешний вид	Мазь желтого цвета с характерным запахом				
Однородность	Однородная масса	Однородная масса	Однородная масса	Однородная масса	Однородная масса
Коллоидная стабильность	Наблюдалось расслоение	Наблюдалось расслоение	Расслоения не наблюдалось	Расслоения не наблюдалось	Расслоения не наблюдалось
Термостойкость	Наблюдалось расслоение	Расслоения не наблюдалось	Расслоения не наблюдалось	Наблюдалось расслоение	Наблюдалось расслоение
Значение pH	6,7	7,02	7,0	7,0	6,9

Согласно результатам, мази с составом 1, 2, 4, 5 были исключены из дальнейших исследований в связи с тем, что они были не стабильными при высоких температурах (40-45°C) и расслаивались.

Для определения кинетики высвобождения лекарственных веществ из мази были проведены биофармацевтические исследования методами прямой и обратной диффузии.

1) Метод диффузии в желатиновый гель (метод прямой диффузии). В качестве индикатора был использован 5% раствор железа (III) хлорида, который добавляли в 5% желатиновый гель и оставляли в чашке Петри на 2 дня. Максимальное высвобождение лекарственных веществ наблюдалось в образце №3. Динамика высвобождения биологически активных веществ из различных основ приведена на рис. 1 а.

2) Метод обратной диффузии: в качестве модельной среды были использованы основы типа прямой (I) и обратной (II) эмульсии в равных количествах. Данная модель отражает гидрофильно-липофильный баланс организма. Максимальное высвобождение лекарственных веществ из испытуемых образцов мази наблюдалось в образце №3 (рис. 1 б).

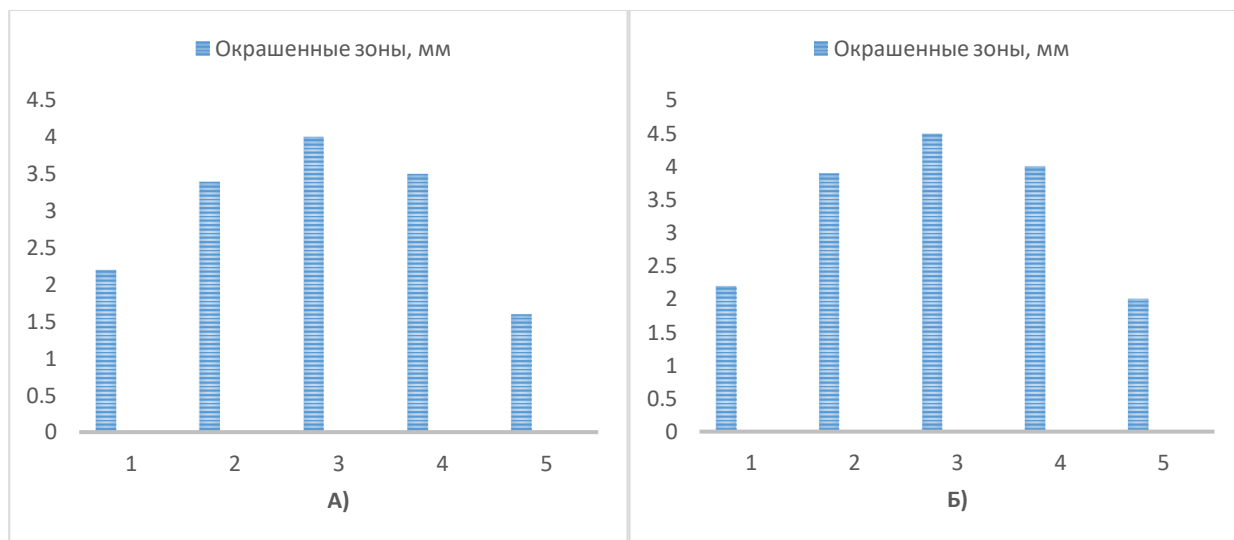


Рис. 1. Динамика высвобождения биологически активных веществ из разных основ методами прямой (А) и обратной диффузии (Б)

По результатам проведенных исследований, нами отобран состав №3. Эксперименты показали, что цвет, запах полученной мази не изменялись, расслоения не наблюдалось, консистенция мази мягкая.

На основе проведенных исследований предлагается следующий состав на 100 г мази:

Сухой экстракт куркумы длинной	3,0 г
Сухой экстракт ферулы вонючей	2,0 г
ПЭО 400	45,0
ПЭО 1500	30,0
Глицерин	20,0
Общая масса:	100 г

Диспергированные сухие экстракты или их растворы вводили в основу мази по типу мази-раствора до образования однородной массы. Для этого сухой экстракт куркумы длинной растворяли в глицерине, а сухой экстракт ферулы вонючей вводили в основу методом диспергирования.

Проведена оценка качества мази по количественному содержанию биологически активных веществ в ее составе. Основными действующими компонентами в составе мази являются куркуминоиды и феруловая кислота. Куркуминоиды и феруловую кислоту определяли методом ВЭЖХ. Результаты исследований представлены в таблице 10.

Результаты определения норм качества мази «Курферит»

№	Определяемый показатель	Спецификация	Полученные результаты
1.	Внешний вид	Мазь должна быть желтого цвета, мягкой консистенции с характерным запахом	соответствует
2.	Подлинность	Реакция на куркуминоиды с уксусной кислотой.	соответствует
		Реакция на сесквитерпены с раствором винилина в серной кислоте.	соответствует
3.	Однородность	Препарат должен быть однородным	соответствует
4.	Коллоидная стабильность	Препарат не должен расслаиваться при центрифугировании в течение 5 мин при 1500 об/мин	соответствует
5.	Термостабильность	Препарат не должен расслаиваться при выдерживании в термостате при $40 \pm 2^{\circ} \text{C}$ в течение 6 часов	соответствует
6.	Значение pH водного извлечения	От 5,0 до 7,0	5,97
7.	Количественное содержание, Метод ВЭЖХ	Содержание куркуминоидов в 100 г мази не менее 0,294 %	0,295 %
		Содержание феруловой кислоты в 100 г мази не менее 0,0001%	0,00011%
8.	Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие общего числа аэробных бактерий и грибов (суммарно) не более 100, не более 10 энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий, при отсутствии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .	соответствует

Вязкость неньютоновских жидкостей в смоделированных условиях определяет условия использования и хранения мази. Поскольку предлагаемая мазь является неньютоновской жидкостью, были изучены ее структурно-механические свойства.

Структурно-механические свойства мази «Курферит» определяли при температурах 25°C, 40°C, 55°C на приборе «Реотест-2» (Германия) с системой ячеек Ц / Ц1 «цилиндр-цилиндр» (константа ячеек $z = 5,6$). Температурный диапазон устройства 5 ° С - 500 ° С.

На основе полученных результатов построены реограммы в виде зависимости эффективной вязкости от градиента скорости при различных температурах: 25 °С; 40 °С; 55 °С. Повышение температуры позволяет сместить кривые в области малых значений эффективной вязкости. Это

смещение подтверждает разрушение структуры мази и способствует переходу ее в текучее состояние с повышением температуры (рис. 2).

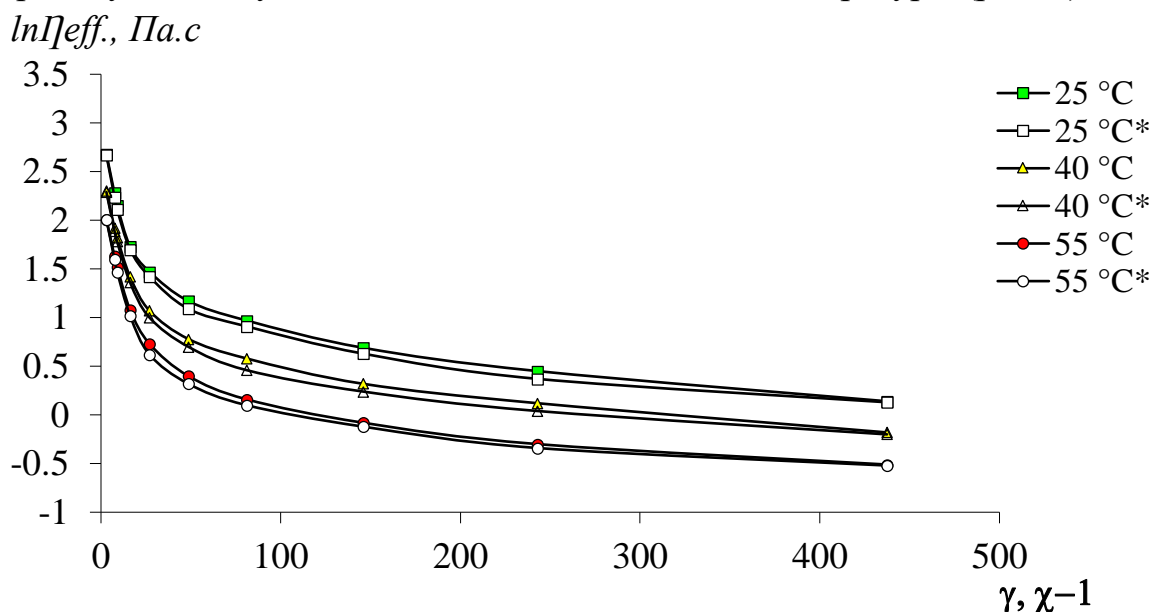


Рис. 2. Зависимость логарифма эффективной вязкости образца мази от градиента скорости при температурах 25 °С, 40°С, 55°С:

Здесь 25 °С, 40 °С, 55 °С прямое измерение (с повышением),
25 °С*, 40 °С*, 55 °С* обратное измерение (со снижением).

Как видно, на рис. 3, во всех случаях с повышением воздействия сдвигового поля, т.е. с ростом градиента скорости наблюдается резкое снижение $\ln\eta_{eff}$. В начальном участке роста градиента скорости $\gamma \rightarrow 0 - 40 \text{ с}^{-1}$, далее умеренное монотонное снижение $\ln\eta_{eff}$ до $\gamma \rightarrow 500 \text{ с}^{-1}$. Рост температуры способствует уменьшению вязкости образца 2, т.е. с ростом температуры реограммы смешаются в область малых значений $\ln\eta_{eff}$.

Далее были изучены тиксотропные свойства предлагаемой мази. Была составлена реограмма зависимости градиента скорости мази от напряжения при различных температурах (рис. 3).

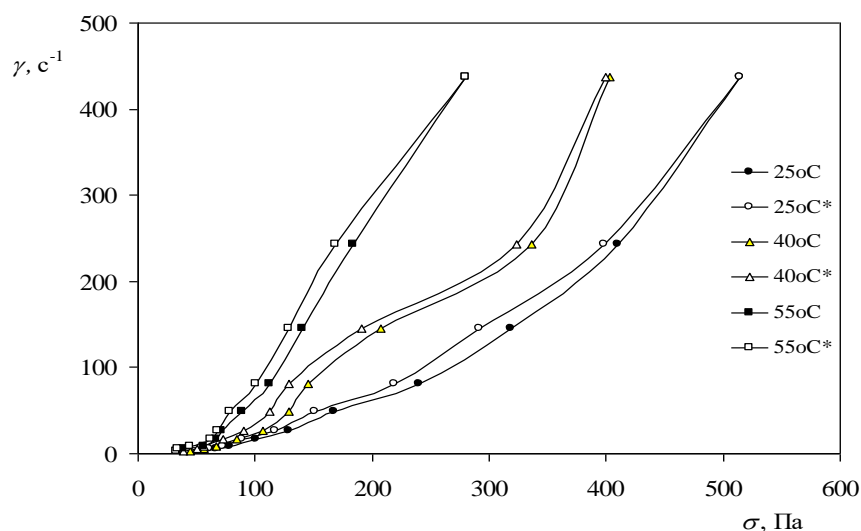


Рис. 3. Зависимость градиента скорости мази от напряжения

Из рис. 3. видно яркое проявление гистерезисного эффекта при 25 ° С, 40 ° С, 55 ° С, что подтверждает протекание структурного изменения образца градиента скорости в области 50 - 300 с⁻¹.

При этом энергия активации вязкого течения мази «Курферит», рассчитанная согласно формуле Эйринг-Френкель ($\ln\eta = \ln A + (E_a/R)1/T$) составляет $E_a=26,6$ кДж/моль. Так как диапазон энергетической силы водородной связи находится в пределах 3-50 кДж/моль, можно сделать выводы о том, что в слоистом течении мази в сдвиговом поле происходит разрыв на уровне водородных, а не ковалентных связей. Полученные результаты будут очень важной характеристикой при применении мазей.

Согласно полученным результатам, подобранные гелеобразователи и другие вспомогательные вещества, а также температура хранения препарата оказывают существенное влияние на реологические свойства мази. Оптимальная температура хранения полученной мази была установлена на уровне 25 °С.

Срок годности мазь «Курферит» определяли методом естественного хранения в течение 2 лет. Согласно полученным результатам, мазь на протяжении всего периода исследования по всем параметрам соответствовала требованиям, предъявляемым нормативной документацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Впервые предложена технология получения сухих экстрактов из корней и корневищ куркумы длинной и ферулы вонючей с использованием современного циркуляционного метода. Проведен количественный анализ действующих веществ в полученных сухих экстрактах-куркуминоидов, феруловой кислоты, аминокислот, а также установлены нормы качества полученных сухих экстрактов.

2. Впервые разработана технология и подобран научно-обоснованный состав капсулированной биологически активной добавки и мази на основе растительного сырья куркумы длинной (*Curcuma longa L.*) и ферулы вонючей (*Ferula asse-foetida L.*).

3. Технология производства мази «Курферит» апробирована в опытно-промышленных условиях на базе «PHARMACON LLC» МЧЖ; в результате утвержден разработанный опытно-промышленный технологический регламент. Данная технология рекомендована к внедрению в производство.

4. Впервые исследованы реологические свойства мази «Курферит»: структурная вязкость, энергия активации вязкого течения. Установлено, что данные реологические свойства мази зависят непосредственно от температуры.

5. Для капсул биологически активной добавки «Курферит» разработаны и утверждены Министерством здравоохранения республики Узбекистан и агентством «Узстандарт» Технические условия (Ts 23937838-25: 2018) и Технологическая инструкция (ТИ 23937838-25: 2018).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Far.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

ABDUKHALILOVA NILUFAR SABIROVNA

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF BIOLOGICALLY ACTIVE
SUPPLEMENT AND OINTMENT BASED ON TURMERIC**

15.00.01 – technology of drugs

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

Tashkent-2021

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B.2019.1.PhD/Far44

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page Scientific council to address (www.pharmi.uz) and information-educational portal «ZiyoNet» at address (www.ziyo.net).

Scientific adviser: **Iskandarova Shakhista Fexruzovna**
Doctor of pharmaceutical Sciences, assistant professor

Official opponents: **Yunusova Khalida Mannonovna**
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Khodjayeva Iroda Akhmatkhodjaevna
Doctor of Pharmaceutical Sciences

Leading organization: **Uzbekistan scientific research chemical and pharmaceutical institute named after A. Sultonov**

Defense will take place on «____» _____ 2021 at ____ at the meeting of Scientific Council number DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz

Dissertation is available in the Information – resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number ____). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on «__»_____ 2021.
(mailing report No. __ on «__» _____ 2021).

K.S.Rizaev
Chairman of the scientific council on conferment of scientific degrees, doctor of medical sciences

Yo.S. Karieva
Scientific secretary of the scientific council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmaceutical sciences, professor

F.F. Urmanova
Chairman of the scientific seminar at the scientific council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmaceutical sciences, professor

Introduction (annotation of doctoral (PhD) dissertation)

The aim of the study is to develop the technology of the biological active additive and ointment on the base of turmeric (*Curcuma longa L.*) and ferula (*Ferula asse-foetida L.*).

The object of the research. There have been used dried extracts of the plants turmeric (*Curcuma longa L.*), ferula (*Ferula asse-foetida L.*) and «Kurmufer» capsules and «Kurferit» ointment.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time using a modern circulatory method, a technology for obtaining dry extracts on the basis of long turmeric and ferula was developed;

on the basis of the obtained extracts the composition of the biologically active additive «Kurmufer» and the ointment «Kurferit» was selected and the appropriate technology was developed;

the amount of dry extracts and biologically active additive «Kurmufer» and biologically active substances in the ointment «Kurferit» was determined;

As a result of determining the structural and mechanical properties of «Kurferit», it was proved that it is a thixotropic system that has the property of regenerating after exposure to deformation forces, and that the increase in temperature leads to a decrease in these parameters.

Implementation of research results. Scientific results, received according to the developing biological active additive and the ointment on the base of turmeric (*Curcuma longa L.*):

Technical conditions for biologically active supplement «Kurmufer» have been approved (Ts 23937838-25: 2018) and Technological instructions for its production have been approved by the State Sanitary and Epidemiological Surveillance Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. As a result, «Naturex» LLC was able to develop «Kurmufer» capsules on the basis of modern circulating dry extracts from long turmeric and ferula;

Experimental industrial regulations for «Kurferit» paint were developed and approved in collaboration with «PHARMACON LLC» (EIR-42 Uz-03873 / 22175941-2021). As a result, it is possible to develop and register regulatory documents for anti-inflammatory drugs;

The specific pharmacological activity of dried turmeric extract (*Curcuma longa L.*) and the ointment based on it has been proven as a result of clinical pre-tests (Ministry of Health, October 15, 2018, No. 8n-3/280). As a result, it has developed anti-inflammatory and non-toxic drugs.

The structure and volume of dissertation. The dissertation work includes the introduction, five chapters, conclusions, the list of used literature and appendices. it consists of 119 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ PUBLICATIONS

І бўлим (І часть, I part)

1. Искандарова Ш.Ф., Абдухалилова Н.С. *Ferula assefoetida l.* ва *Curcuma longa l.* илдизпояларидан олинган курук экстрактларнинг минерал тахлили// Фармацевтика журналі.-Тошкент, 2018. -№4.-Б.26-29. (15.00.00., №2).

2. Искандарова Ш.Ф., Абдухалилова Н.С. Технология получения сухого экстракта из корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa l.*) циркуляционном экстрагированием// Фармацевтический журнал. -Ташкент, 2018.-№4.-Б.71-75. (15.00.00., №2).

3. Абдухалилова Н.С., Искандарова Ш.Ф. Узун куркума ва сассиқ каврак асосида олинган капсулаларнинг сақлашдаги барқарорлигини аниқлаш ва яроқлилик муддатини белгилаш// Фармацевтика журналі.-Тошкент, 2019. -№2.-Б.80-84. (15.00.00., №2).

4. Iskandarova Sh.F., Abdukhaliyeva N.S. Determination of the amount of curcumin in dry extract of turmeric (*Curcuma longa l.*)// European science review.-Vienna, Austria, 2018.-№9-10.- P. 64-66. (ISSN: 2310-5577, GIF: 1,44).

5. Абдухалилова Н.С., Искандарова Ш.Ф., Игамбердиева Г.А. «Курмуфер» капсулаларининг микробиологик тахлили// Инфекция, Иммуниетет ва Фармакология журналі 2020 й. №3. -Б.20-25. (15.00.00., №6).

6. Yunuskhojayev A.N., Iskandarova Sh.F., Abdukhaliyeva N.S., Umarova Sh.Z. Study of the rheological properties of soft drug forms based on dry extracts of *curcuma longa l.*, and *ferula asafetida l.*// European Journal of Molecular and Clinical Medicine, 2020. №7 (3), P. 3345-3361. (ISSN: 2515-8260, Scopus-2,2).

7. Искандарова Ш.Ф., Абдухалилова Н.С., Джаббаров Н.А. Таркибида узун куркума (*Curcuma longa l.*) ва сассиқ каврак (*Ferula assefoetida l.*) курук экстрактлари сақлаган гелнинг структура-механик кўрсаткичларини аниқлаш// Фармацевтика журналі.-Тошкент, 2020. -№3.-Б.73-77. (15.00.00., №2).

8. Абдухалилова Н.С., Искандарова Ш.Ф., Игамбердиева Г.А. Табиий хомашёлар асосидаги суртманинг микробиологик тахлили// Инфекция, Иммуниетет ва Фармакология журналі 2020 й. №5. -Б.14-19. (15.00.00., №6).

II бўлим (II часть, II part)

9. Искандарова Ш.Ф., Абдухалилова Н.С. Характеристика куркума длинной (*Curcuma Longa L.*) как источника биологически активных веществ// Science Time.- Казань, 2018. - № 2. -С.40-43.

10. Искандарова Ш.Ф., Абдухалилова Н.С. Характеристика ферулы вонючей (*Ferula assefoetida* L.) как источника биологически активных веществ// Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю- Харков, 27 квітня 2018 рокум. С. 42-44

11. Абдухалилова Н.С., Искандарова Ш.Ф. Сассиқ каврак илдизпоясидан олинган курук экстракт таркибидаги гидроксидолчин кислоталарни спектрофотометрик усулда аниқлаш// «Абу али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар» мавзусидаги II-илмий-амалий конференция мақолалар тўплами.-Ташкент, 2019. -С.53-54

12. Абдухалилова Н.С., Искандарова Ш.Ф. Куркума илдизпояси ва илдизидан турли усулларда олинган курук экстрактларнинг микдорий таҳлили// «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» мавзусидаги халқаро олимлар иштирокидаги илмий-амалий анжуман.-Тошкент, 2019.-Б.300-302

13. Iskandarova Sh. F., Abdukhalilova N.S., Kholboyeva M. U. Microbiological research of the ointment based on raw materials// Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції. Харків Том 2. 12-13 березня 2020 рокум. С-35.

14. Абдухалилова Н.С., Искандарова Ш.Ф. Таркибида сассиқ каврак ва узун куркума курук экстрактларини сақлаган суртма таркибидаги ферул кислотанинг ЮССХ усулида таҳлили// «Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар» номли III халқаро илмий-амалий анжумани тўплами. Тошкент 2020 й 22 май (онлайн) 112-114 с.

15. Искандарова Ш.Ф., Абдухалилова Н.С. Таркибида сассиқ каврак ва узун куркума курук экстрактлари сақлаган суртма ва гель намуналарининг биосамарадорлигини тўғри ва тескари диффузия усулида аниқлаш// «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» халқаро илмий-амалий анжумани тўплами. Тошкент 2020 й 13 ноябрь 294-296 с.

16. Iskandarova Sh.F. Abdukhalilova N.S. Determining qualitative indices of the dry extract *Curcuma longa* l. // «Science and society –Methods and problems of practical application» (Vancouver, Canada) 6th International conference. 15th November 2018. P.35-36

17. Abdukhalilova N.S., Iskandarova Sh.F. Determination of quality indicators of «Kurferit» ointment// VII международный научный конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации». Вестник Южно-казахстанский медицинской академии» №4 (91) III том. С.164-165. 10-11 декабрь 2020.

18. Abdukhalilova N.S., Iskandarova Sh.F. Determination of the ferulic acid in dry extract of *Ferula assefoetida* l., by the method of high performance liquid chromatography // International Conference «Science of the 21st century: society

and digitalization» Conference Proceedings. Scope Academic House, January 30, 2021, Sheffield, UK. II том. C.8-10.

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

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,25. Адади 100. Буюртма № 53/21.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирограф» МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.