

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ДЖАББАРОВ НУРИЛЛА АБДУМАХСУДОВИЧ**

**РУХ САҚЛОВЧИ БИОЛОГИК ФАОЛ ҚЎШИМЧАЛАР  
ТАРКИБИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИ**

**15.00.01 – дори технологияси**

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

**Тошкент – 2019**

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

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

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

**Джаббаров Нурилла Абдумасудович**

Рух сақловчи биологик фаол қўшимчалар таркиби ва технологияси..... 3

**Джаббаров Нурилла Абдумасудович**

Состав и технология биологически активных добавок, содержащих цинк..... 21

**Djabbarov Nurilla Abdumaxsudovich**

Composition and technology of biologically active additives containing zinc..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 43

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ДЖАББАРОВ НУРИЛЛА АБДУМАХСУДОВИЧ**

**РУХ САҚЛОВЧИ БИОЛОГИК ФАОЛ ҚЎШИМЧАЛАР  
ТАРКИБИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИ**

**15.00.01 – дори технологияси**

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

**Тошкент – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2018.1.PhD/Far24 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Искандарова Шохиста Фехрузовна</b> фармацевтика фанлари доктори, доцент
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Урманова Флюра Фаридовна</b> фармацевтика фанлари доктори, профессор <b>Юнусходжаева Хамида Ганишиеровна</b> фармацевтика фанлари доктори
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017. Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 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: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@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 2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди (2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**И.И.Алимджанов**

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

**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 мавзунинг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти эксперт комиссияси томонидан олиб борилган эпидемиологик тадқиқотлар истеъмол қилинаётган озуқа таркиби билан бир қатор касалликлар, шу жумладан юрак-томир тизими патологиялари ва хавфли ўсмалар юзага келиши ўртасида бевосита ва барқарор алоқадорлик мавжудлигини кўрсатди. Аҳолини сифатли озикланиши ва унинг мутаносиблигини таъминлашда биологик фаол қўшимчалар ҳамда микронутриентлар комплексидан фойдаланиш муҳим аҳамият касб этади.

Бутун жаҳон миқёсида фармацевтика саноатини ривожланишида янги инновацион технологияларни қўллаган ҳолда рух элементи билан тўйинтирилган доривор ўсимлик экстрактлари асосида препаратлар яратиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада ўсимлик хомашёларида замонавий усулда куруқ экстракт олиш; уларнинг таркибидаги биологик фаол моддаларнинг миқдорини аниқлаш; доривор ўсимлик хомашёсидан олинган ва рух элементи билан тўйинтирилган биологик фаол қўшимчалар ва самарали дори воситалари ассортиментини кенгайтиришни тақозо этмоқда.

Республикамизда маҳаллий хомашёлар асосида биологик фаол қўшимчалар ва дори воситалари 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»<sup>1</sup> га қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада фармацевтик иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарини ташкил этиш, маҳаллий хомашёлар асосида дори препаратлари ва биологик фаол қўшимчалар илмий асосланган таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 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

---

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

тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши 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 биофаол моддаларни ажратиб олиш ва улардан дори турларини яратишда Ўзбекистонда С.Н.Аминов, И.К. Азизов, Х.М.Маҳкамов, Х.М.Комиловларнинг илмий ишлари алоҳида ўрин тутмоқда. С.А.Салихов ва Д.А.Раҳимовлар томонидан топинамбур тугунаклари турли навларининг биологик, анатомик ва биокимёвий хусусиятлари ўрганилган.

Дунё миқёсида биологик фаол кўшимчаларни истеъмол қилиш, таркибидаги таъсир қилувчи биологик фаол моддаларни ўрганиш бўйича тадқиқотлар қўйидаги олимлар томонидан олиб борилган: K.Siborne, Yamahara J, Mochizuki M, Chisaka T, Fujimura H, Tamai Y, Clifford Da Costa Sun-Myeong Osk, Seung-Sik Hwang, Hoyeon Co, Sungy Park, Jeong-Su Park. Шунингдек, МДХ давлатларида В.В.Кисличенко, А.Н. Темирбулатова, А.А. Щипанова, С.Н. Башкирова, Р.В. Дудкин, А.И. Зиновьев, каби олимларнинг илмий изланишлари аҳамиятлидир.

Ушбу диссертация ишида режалаштирилган тадқиқотлар топинамбур туганаги ва япон софорасидан замонавий циркуляцион усулда курук экстрактлар олиш ва уларнинг асосида рух элементи билан тўйинтирилган таркиблар танлаш, седана уруғидан суюлтирилган CO<sub>2</sub> газидан фойдаланиб мой олиш технологиялари бўйича илмий тадқиқотлар бугунги кунгача олиб борилмаган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот 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 ҳамда ИЗ-20170927144-сонли «Маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида гипогликемик таъсирли биологик фаол кўшимча технологиясини ишлаб чиқиш ва уни стандартлаш» мавзусидаги инновацион лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** топинамбур (*Helianthus tuberosus* L.), япон софораси (*Sophora japonica* L.) ва қора седана (*Nigella Sativa* L.) асосида биологик фаол кўшимчалар технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

мавзу бўйича адабиётлар таҳлилини ўтказиш;

топинамбур тугунаги, япон софораси ҳамда седана уруғидан замонавий усулда курук экстракт олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

олинган курук экстрактларнинг таркибидаги биологик фаол моддаларнинг таҳлилини ўтказиш;

капсула массалари таркибига кирувчи боғловчи, парчаловчи ва сирпантирувчи ёрдамчи моддаларни танлаш ва миқдорини аниқлаш;

барча капсула массаларининг технологик хоссасаларини ва кўрсаткичларини аниқлаш;

капсула массаларини қаттиқ желатин капсулаларга жойлаш;

капсулаларнинг сифат назоратини ўтказиш;

капсулаларнинг сақлаш шароитини аниқлаш ва сақлаш муддатларини белгилаш;

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

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида топинамбур (*Helianthus tuberosus* L.), япон софораси (*Sophora japonica* L.) ва қора седана (*Nigella Sativa* L.) ҳамда уларнинг биологик фаоллиги қўлланилган.

**Тадқиқотнинг предмети** 3 ҳил доривор ўсимликлар асосида экстрактлар олиш, улар учун илмий асосланган капсула дори турини ишлаб чиқиш, капсулаларни сифат ва миқдорий таҳлилини ўтказиш ва тегишли меъёрий-техник хужжатларни тайёрлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот ишини бажаришда замонавий кимёвий ва физик-кимёвий таҳлил усулларидан фойдаланилди. Олинган кукунлар ва капсула массаларининг технологик хоссаларини аниқлашда ВП - 12, элаклар мажмуаси, «Айланувчи кажава», «Лаборатория идентификатори» дан фойдаланилди. Натижаларнинг статистик таҳлили Стъюдент критерийси асосида олиб борилиб, ўртача арифметик хатолик 5 тадан кам бўлмаган тажриба натижаларига асосланган. Экстрактлар ва капсулаларнинг сифат ва миқдорий таҳлилида спектрофотометрия, ЮССХ усуллари қўлланилиб, бунда «Agilent Technologies 1200» хроматографи, «Agilent 7890В» газ хроматографи ва у билан тандем боғланган «Agilent 5977А» масс спектрометрик детектори, газли хроматомасс-спектрометрия «Agilent HP 6890» қурилмасидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор замонавий циркуляцион усулни қўллаб, топинамбур ва япон софорасидан курук экстрактлар олинган;

илк бор седана уруғидан суюлтирилган CO<sub>2</sub> газидан фойдаланиб, унинг экстракти олинган;

олинган экстрактлар асосида таркиби рух элементи билан тўйинтирилган «Биодетокс», «Нигелит» биологик фаол қўшимчалари ва «Нигепрост» дори турининг таркиби танлаган ва технологияси ишлаб чиқилган;

олинган экстрактлар ва «Биодетокс», «Нигелит» биологик фаол қўшимчалари ва «Нигепрост» дори тури таркибидаги биологик фаол

моддаларнинг миқдори аниқланган;

олинган барча капсулаларнинг сақлаш шароитлари аниқланиб, яроқлилик муддатлари белгиланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** куйидагилардан иборат:

маҳаллий ўсимлик хомашёларида «Биодетокс», «Нигелит», «Нигепрост» капсулаларининг технологияси ишлаб чиқилган;

«Биодетокс», «Нигелит» капсулалари учун меъерий-техник хужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Олинган натижаларнинг ишончлилиги 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 куруқ экстракт ҳамда суюлтирилган CO<sub>2</sub> газидан фойдаланиб мой олиш ва улар асосида рух элементи билан тўйинтирилган «Биодетокс», «Нигелит», «Нигепрост» капсулаларининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган натижалар асосида «Naturex» МЧЖ билан ҳамкорликда «Биодетокс» ва «Нигелит» биологик фаол қўшимчаларга Техник шартлар ва уларни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома лойиҳалари тиббиёт амалиётида фойдаланишга рухсат олиш учун ваколатли ташкилотларга, шунингдек «Remedy group» ҚК билан ҳамкорликда «Нигепрост» капсулалари учун ВФМ лойиҳалари ишлаб чиқилгани ва «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга кўриб чиқиш учун тақдим этилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Рух элементи билан тўйинтирилган препаратларнинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Биодетокс» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар «Ўзстандарт» агентлиги томонидан (Ts 23937838-36:2019) ва Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидимиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 23937838-36:2019). Натижада фармацевтика саноати учун топинамбур туганакларидан замонавий циркуляцион усулда олинган куруқ экстракт асосида «Биодетокс» капсулаларини ишлаб чиқариш имконини берган;

«Нигелит» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар «Ўзстандарт» агентлиги томонидан (Ts 23937838-35:2019) ва Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидимиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 23937838-35:2019). Натижада фармацевтика саноати учун седана уруғлари асосида хорижий давлатлардан импорт қилинаётган қўшимчалар улушини камайтириш, маҳаллий биологик фаол қўшимчалар ассортиментини



кенгайтириш мақсадида «Нигелит» капсулаларини ишлаб чиқариш имкони берилган.

«Нигепрост» капсулалари учун корхона фармакопея мақолалари ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатга ўтказиш учун тақдим этилган (2019 йил 8 февралдаги 251-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу корхона фармакопея мақолаларининг тасдиқланиши маҳаллий хомашё асосида яратилган, иқтисодий жиҳатдан самарадор бўлган простатитга қарши таъсир этувчи препаратлар олиш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация иши бўйича жами 10 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 5 та мақола, жумладан 4 таси республикада ва 1 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 116 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 **«Ўсимлик хомашёлари ва минералларнинг аҳамияти»** деб номланувчи биринчи бобида биологик фаол кўшимчалар учун қўлланилган маҳаллий ўсимлик хомашёлари ва улар асосида олинган биологик фаол кўшимчалар ва дори воситалари ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек, ушбу бобда одам организми учун минералларнинг, хусусан, рух элементининг аҳамияти ёритилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқотда фойдаланилган хомашёлар ва усуллар»** деб номланган иккинчи бобида танланган ўсимлик хомашёлари, қўлланилган физик ва физик кимёвий таҳлил усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган. Тадқиқотларда Давлат Фармакопеясида ташқари, газ хромато-масс-спектрометрия, ЮССХ ва бошқа усуллардан ҳам фойдаланилган.

Диссертациянинг «**Топинамбур туганаклари куруқ экстракти асосида «Биодетокс» капсулалари технологиясини ишлаб чиқиш**» номли учинчи бобида топинамбур туганакларидан замонавий циркуляцион усулда куруқ экстракт олиш ва унинг асосида «Биодетокс» биологик фаол кўшимча учун илмий таркиб танлаш, капсулаларнинг технологиясини ишлаб чиқиш бўйича маълумотлар келтирилган. Тадқиқотлар замонавий «Ruian Xuanli machinery Ltd» экстракторида олиб борилди. Ушбу экстрактор қисқа вақт ичида экстрагентни ўсимлик хом ашёсидан ўтказиб, таркибидаги эрувчан биологик фаол моддаларни экстрагентга олиб ўтади. Ушбу экстрактор асосий экстракцион резервуар, конденсатор ҳамда вакуум конденсатордан ташкил топган. Замонавий циркуляцион усулда куруқ экстракт олишда ажратувчи сифатида тозаланган сув, 40 ва 70% этил спиртларидан фойдаланилди. Тадқиқотларнинг дастлабки босқичида куруқ экстрактни олиш «RuianXuanli machinery Tank» жиҳозида куйидаги кетма-кетликда амалга оширилди: олдиндан тайёрланган перколяторга 10 кг тозаланиб, майдаланган ва эланган топинамбур туганаклари солинди. Сўнг перколяторга тозаланган сув куйилиб, 50<sup>0</sup>С ҳароратгача иситилди ва 4 соатга қолдирилди. Кўрсатилган вақт ўтганидан сўнг 10 дақиқага ультратовуш ёқилди. Олинган экстрагирланган суюқлик вакуум конденсатор ва йиғгичга ўтказилди. Бунда 100 л суюқ экстракт ҳосил бўлди. Ишлаб чиқариш технологик жараён асосида куруқ экстракт олишда қуритиш кўшимча жараёни мавжуд бўлиб, бунда «LPG-15 Spray dryer» русумли қуритиш аппаратидан фойдаланилди.

Олинган 3 ҳил намуна куруқ экстрактлар (тозаланган сув, 40 ва 70% этил спиртларида олинган намуналар) оч кулрангдан тўқ кулранггача бўлган кукун бўлиб, ўзига хос ҳид ва ширин таъмга эга.

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида олинган куруқ экстрактнинг таркибидаги асосий таъсир қилувчи модда - инулиннинг миқдорий таҳлилига йуналтирилди. Бунда ажратувчи сифатида тозаланган сувдан фойдаланилган куруқ экстракт таркибида инулин миқдори 64,12%, 40% ва 70% этил спиртлари қўлланилганида мос равишда 56% ва 22%ни ташкил қилди. Шуларни инобатга олинган ҳолда кейинги изланишлар учун ажратувчи сифатида тозаланган сув қўлланилган куруқ экстрактдан фойдаланилди.

Топинамбур туганакларидан олинган куруқ экстрактнинг макро- ва микроэлементлар миқдорини таҳлил қилиш ЎзР Фанлар академиясининг Гидрогеология ИТИ (Тошкент ш.) марказий лабораторисида, ICP «Agilent Technologies» спектрометрида (АҚШ, Series Sr №7500) бажарилди. Тажриба натижалари 1-жадвалда келтирилди:

Миқдорий таҳлил натижалари намуналарда катта миқдорларда кальций – 6600 мг/кг гача, калий – 3300 мг/кг, натрий – 1800 мг/кг ва магний -1600 мг/кг сақланиши аниқланди. Микроэлементлар таркиби куйидагича: темир – 74г/кг, рух – 38,0 мг/кг, стронций 68,0 мг/кг, молибден – 1,70 мг/кг, мис – 17,0 мг/кг, марганец – 26 мг/кг, рубидий – 3,4 мг/кг. Ультрамикроэлементлар миқдори куйидаги чегараларда: селен – 0,570 мг/кг, кобальт – 0,250 мг/кг, ванадий – 6,80 мг/кг, хром – 14,0 мг/кг, никель – 8,70 мг/кг, кумуш – 0,017

мг/кг эканлиги аниқланди. Токсик элементлар – кадмий, кўрғошин, бериллий, симоб ва таллий миқдори бўйича 0283-сон СанПиН да белгиланган гигиеник меъёрларга мос келиши аниқланди.

### 1-жадвал

#### Топинамбур қуруқ экстрактивнинг элемент таркиби

Макро- ва микро элементлар	Миқдори, мг/кг	Макро- ва микро элементлар	Миқдори, мг/кг
Li	0,520	Se	0,570
Na	1800	Rb	3,4
Mg	1600	Sr	68,0
K	3300	Mo	1,70
Ca	6600	Ce	0,520
Fe	74,0	Ba	18,0
Cu	17,0	La	0,300
Zn	38,0	Sr	68,0
Mn	26,0	Co	0,250
V	6,80	Cr	14,00
Ni	8,70	Ag	0,017

Аминокислоталарнинг организмда ғоят муҳим биологик жараёнларда қатнашишини инобатга олиб, қуруқ экстрактивнинг аминокислотали таркиби ўрганилди. Фенилтиокарбомил (ФТК)-аминокислоталарнинг идентификацияси Agilent 1200 хроматографи, Discovery HS C18 колонкасида ўтказилди. Эритмалар – А: 0,14 М  $\text{CH}_3\text{COONa}$  В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Оқим тезлиги 1,2 мл/дақ, ютилиши 269 нм тўлқин узунлигида. Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилди.

### 2-жадвал

#### Топинамбур қуруқ экстрактивнинг аминокислотали таркиби

Аминокислота номи	Концентрацияси, мг/гр	Аминокислота номи	Концентрацияси, мг/гр
Аспарагин к-таси	0,18	Пролин	0,27
Глутамин к-таси	0,13	Тирозин	0,13
Серин	0,06	Валин*	0,08
Глицин	0,19	Метионин*	0,03
Аспарагин	0,19	Изолейцин*	0,03
Глутамин	0,32	Лейцин *	0,09
Цистеин	0,50	Гистидин	-
Треонин*	0,55	Триптофан	0,27
Аргинин	5,64	Фенилаланин*	0,18
Аланин	0,17	Лизин*	0,04
<b>Жами</b>			<b>9,05</b>

Тажриба натижаларидан топинамбур қуруқ экстракти ўз таркибида 19 та алмашинадиган ва алмашинмайдиган (алмашимайдиган аминокислоталар жадвалда юлдузча билан белгиланган) аминокислоталарни сақлаши маълум бўлди. Намуналарда цистеин (0,50 мг/г), глутамин (0,32 мг/г), триптофан (0,27 мг/г), пролин (0,27 мг/г), глицин (0,19 мг/г), аспарагин (0,19 мг/г) аминокислоталари миқдорий жиҳатидан устунлиги кўриниб турибти.

*«Биодетокс» капсулаларининг технологиясини ишлаб чиқиши.*

Тадқиқотлар жараёнида олинган қуруқ экстрактнинг сочилувчанлиги, сочилувчан зичлиги, табиий оғиш бурчаги каби технологик кўрсаткичлари ўрганилди. Бунда экстрактнинг сочилувчанлиги -  $3,70 \cdot 10^{-3}$  кг/с, сочилувчан зичлиги –  $335,0 \text{ кг/м}^3$  эканлиги маълум бўлди. Олинган қуруқ экстрактни капсулаларга жойлаш учун бундай технологик кўрсаткичлар қониқарсиз ҳисоблангани сабабли, капсула массаси таркибига ёрдамчи моддаларни қўшиш мақсадга мувофиқдир. Таклиф қилинаётган топинамбур туганакларидан олинган қуруқ экстракт капсулалари организмда қанд миқдорини меъёрлаштирувчи хусусиятини кучайтириш мақсадида, инкапсулаланадиган масса таркибига 25 мг миқдорда хелатланган рух глицинатни қўшиш мақсадга мувофиқ, деб топилди.

Қуйидаги жадвалда капсула таркибини танлашда фойдаланилган ёрдамчи моддалар келтирилди (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### Топинамбур туганаклари қуруқ экстракти сақлаган капсула таркиблари

Моддалар номи	Таркиблар ва моддалар миқдори, мг			
	1	2	3	4
Топинамбур туганаклари қуруқ экстракти	210	210	210	210
Рух глицинат	25	25	25	25
Лактоза	12,4	-	-	-
Крахмал	-	12,5	-	-
Микрокристаллик целлюлоза	-	-	12,5	-
Магний карбонат				12,6
Кальций стеарат		2,5		2,4
Аэросил	2,6		2,5	

Турли хил ёрдамчи моддалар билан топинамбур қуруқ экстракти, рух глицинат аралаштирилиб, эланиб, 4 та таркиб ҳосил қилинди. Таркиблар крахмал шилимшиғи билан намланиб, гранулалар ҳосил қилинди. Сўнг, гранулаларни 40-50<sup>0</sup>С ҳароратда А PinSH-DO-100FG қуритиш аппаратида қуритилди. Олинган таркибларнинг технологик кўрсаткичлари ўрганиш, натижалари 4-жадвалда келтирилди:

**Капсула массаларининг технологик кўрсаткичларини ўрганиш  
натижалари**

Технологик кўрсаткичлар	Таркиблар , №			
	1	2	3	4
Ташқи кўриниши	Тўқ кулранг гранулалар	Тўқ кулранг гранулалар	Тўқ кулранг гранулалар	Тўқ кулранг гранулалар
Табиий оғиш бурчаги, °	45	37	64	59
Сочилувчанлиги, 10 <sup>-3</sup> кг/с	4,54	6,73	3,83	3,97
Сочилувчанлик зичлиги, кг/м <sup>3</sup>	521	685	395	450
Қолдиқ намлик, %	3,98	2,45	2,87	2,57
Гранулаларнинг парчаланиши, дақ	7,50	8,15	6,15	5,42
Фракцион таркиби, %				
+1000 мкм –	22,76	24,73	29,87	25,32
-1000+500 мкм -	58,14	63,31	54,12	54,17
-500+250 мкм –	9,42	9,12	12,14	11,82
-250+160 мкм –	4,46	1,84	2,40	4,45
	5,22	1,00	1,47	4,24

Барча таркибларнинг технологик кўрсаткичлари ўрганилиб, ижобий технологик кўрсаткичга эга бўлган 2-таркиб танланди:

Топинамбур туганаклари	куруқ экстракти	- 210 мг
Краxмал		- 12,5 мг
Рух глицинат		- 25 мг
Кальций стеарат		- 2,5 мг
Умумий масса		- 250 мг

Технологияси: Топинамбур туганаклари куруқ экстракти, рух глицинат ҳамда краxмал механик аралаштирувчи HD 1000 ускунада аралаштирилиб, эланди. Сўнг ҳосил бўлган аралашма 5 % краxмал шилимшиғи билан намланиб, гранулалар ҳосил қилинди. Гранулалар 40-50<sup>0</sup>С ҳароратда А PinSH-DO-100FG куриштиш аппаратида куритилди. Ҳосил бўлган массага кальций стеарат аралаштирилди ва капсула тўлдирувчи МФ-30 машинасида

№ 2 рақамли капсулаларга капсуланди. Олинган капсулаларнинг сифати баҳоланди ва натижалар 5-жадвалда келтирилди.

5-жадвал

**«Биодетокс» капсулаларининг сифатини баҳолаш**

Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлиги ва ундан четланиши г, %		Парчаланиши, дақиқа	Миқдорий таҳлил, инулин, %
	Тўлдирилган капсула учун	Капсула массаси учун		
Сарик рангли, №2 рақамли капсулалар	0,260 ±2%	0,250±1,2%	9-11	87,3

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

Диссертациянинг **"Япон софораси қуруқ экстрактини сақлаган капсулалар технологияси"** номли тўртинчи бобида япон софорасидан замонавий циркуляцион усулда қуруқ экстракт олиш ва унинг асосида биологик фаол қўшимча учун илмий асосланган таркиб танлаш, капсулаларнинг технологиясини ишлаб чиқиш бўйича маълумотлар келтирилган. Тадқиқотларнинг дастлабки босқичида замонавий циркуляцион усулдан фойдаланиб, япон софораси меваси ва ғунчасидан қуруқ экстракт олинди. Бунда ажратувчилар сифатида 40,60 ва 70% ли этил спиртларидан фойдаланилиб, учинчи бобда келтирилган кетма-кетлик бўйича замонавий циркуляцион усулни қўллаб, қуруқ экстрактлар олинди.

*Япон софораси қуруқ экстрактлари (ғунча ва меваси) аминокислотали ҳамда элемент таркиблари ўрганилди.* Аниқланишича, намуналарда 20 та аминокислота мавжуд бўлиб, улардан миқдорий нисбатда цистеин (2,43 ва 1,70 мг/г), гистидин (1,26 ва 1,05), пролин (0,96 ва 1,26), триптофан (0,72 ва 0,91 мг/г), лизин (0,74 ва 0,77 мг/г) ва метионин (0,87 ва 0,91 мг/г) кўпроқ учрайди.

Қуруқ экстрактларнинг таркибидаги элементлар таҳлилида намуналар таркибидаги –макро ва микроэлементлар 2 та намунада ҳам деярли бир хил эканлиги аниқланди. Олинган қуруқ экстрактлар таркибида макроэлементлардан катта миқдорларда калий 20000 ва 19000 мг/кг гача, магний 1600 ва 1500 мг/кг гача, кальций – 1200 ва 1100 мг/кг гача ва натрий – 260 ва 270 мг/кг сақланиши аниқланди. Микроэлементлар таркиби қуйидагича: темир – 190 ва 150 мг/кг, рух 2 та намунада бир хил миқдорда –

23,0 мг/кг, стронций ҳам 2 та намунада бир хил миқдорда – 6,90 мг/кг, марганец – 6,80 ва 6,20 мг/кг, рубидий – 3,10 ва 3,0 мг/кг. Ультрамикроэлементлар миқдори қуйидаги чегараларда: кобальт – 0,150 – 0,100 мг/кг, никель – 4,70 – 4,30 мг/кг. Токсик элементлар – кадмий, кўрғошин, бериллий, симоб ва таллий миқдори бўйича 0283-сон СанПиН да белгиланган гигиеник меъёрларга мос келиши аниқланди.

Сўнг қуруқ экстрактлар таркибидаги рутин, кверцетин ва тритерпен гликозидларнинг миқдорий таҳлили ўтказилди. Бунда япон софораси меваси қуруқ экстракти таркибида флавоноидларнинг рутинга нисбатан миқдори 21,47 % ни, кверцетиннинг миқдори 1,74% ни, тритерпен гликозидлар йиғиндиси миқдори эса 2,83 % ни ташкил қилди. Япон софораси ғунчаси қуруқ экстракти таркибида флавоноидларнинг рутинга нисбатан миқдори 37,27 % ни, кверцетиннинг миқдори 1,55% ни ва тритерпен гликозидлар йиғиндиси миқдори 2,75 % ни ташкил қилгани маълум бўлгани сабабли, биологик фаол қўшимчалар учун япон софораси ғунчаси қуруқ экстрактдан фойдаланилди.

Япон софораси ўсимлиги асосида олинган қуруқ экстрактнинг технологик кўрсаткичлари аниқланди, натижалар 6-жадвалда келтирилди:

#### 6-жадвал

#### Япон софораси қуруқ экстрактининг технологик кўрсаткичлари

Ташқи кўриниши	Сочилувчанлиги, $10^{-3}$ кг/с	Табиий оғиш бурчаги, $^{\circ}$	Сочилувчанлик зичлиги, кг/м <sup>3</sup>	Фракцион таркиби	Қолдиқ намлик, %
Ёрқин сариқ рангли, ўзига хос ҳидли кукун	4,5	50	420	+1000 мкм – 1,03% -1000+500 мкм – 12,3% -500+250 мкм – 34,7% -250+160 мкм – 32,4% -160 мкм -19,57	3,75

Жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, япон софорасидан олинган қуруқ экстрактнинг технологик кўрсаткичлари қониқарсиз бўлгани туфайли, капсула массасига турли ёрдамчи моддалар қўшилиб, бир нечта таркиблар ҳосил қилинди

Фармакологик тадқиқотларда япон софораси қуруқ экстрактининг 0,25 г миқдорда капсулага солинганда унинг самарали таъсири номоён бўлиши аниқланди. Рух элементининг яллиғланишга қарши таъсири маълум бўлгани

туфайли капсулалар таркибига 0,02 г тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат этилган рух сульфат киритилди (7,3 мг рухга эквивалент).

Япон софораси таркибидаги биологик фаол моддалари аскорбин кислотаси билан биргаликда қўлланилганда самарали натижа бериши адабиётлардан маълумлиги туфайли, капсулалар таркибига 0,05 г қуритилган лимон шарбати кукунидан қўшилди.

Қуйидаги жадвалда капсула таркибини танлашда фойдаланилган ёрдамчи моддалар келтирилди (7-жадвал).

#### 7-жадвал

#### Япон софораси сақлаган капсула таркибини танлашда фойдаланилган ёрдамчи моддалар

Моддалар номи	Таркиблар ва моддалар миқдори, г			
	1	2	3	4
Япон софораси куруқ экстракти	0,25	0,25	0,25	0,25
Қуритилган лимон шарбати	0,05	0,05	0,05	0,05
Микрокристаллик целлюлоза	0,082	-	-	-
Крахмал	-	0,076	-	-
Лактоза			0,058	
Магний карбонат				0,068
Рух сульфат	0,02	0,02	0,02	0,02
Кальций стеарат		0,004	0,004	
Аэросил	0,005			0,004

Турли хил ёрдамчи моддалар билан япон софораси куруқ экстракти, қуритилган лимон шарбатининг кукуни ҳамда рух сульфат аралаштирилиб, эланиб, 4 та таркиб ҳосил қилинди. Таркиблар крахмал шилимшиғи билан намланиб, гранулалар ҳосил қилинди. Сўнг, гранулаларни 40-50<sup>0</sup>С ҳароратда А PinSH-DO-100FG қуритиш аппаратида қуритилди. Барча таркибларнинг технологик кўрсаткичлари ўрганилиб, ижобий технологик кўрсаткичга эга бўлган 2-таркиб танланди:

Япон софораси куруқ экстракти - 0,25 г  
 Қуритилган лимон шарбати - 0,05 г  
 Крахмал - 0,076 г  
 Рух сульфат - 0,02 г  
 Кальция стеарат - 0,004 г  
 Умумий масса - 0,400 г



Технологияси: Япон софораси курук экстракти, қуритилган лимон шарбатининг кукуни, рух сульфат ҳамда крахмал механик аралаштирувчи HD 1000 ускунада аралаштирилиб, эланди. Сўнг ҳосил бўлган аралашма 5 % крахмал шилимшиғи билан намланиб, гранулалар ҳосил қилинди. Гранулалар 40-50<sup>0</sup>С ҳароратда А PinSH-DO-100FG қуритиш аппаратида қуритилди. Ҳосил бўлган массага кальций стеарат аралаштирилди ва капсула тўлдирувчи МФ-30 машинасида № 0 рақамли капсулаларга капсуланди. Капсулаларнинг сифат кўрсаткичлари 8-жадвалда келтирилди:

#### 8-жадвал

#### Япон софораси сақлаган капсулаларнинг сифатини баҳолаш

Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлиги ва ундан четланиши г, %		Парчаланиши, дақиқа	Микдорий таҳлил, рутин, %
	Тўлдирилган капсула учун	Капсула массаси учун		
Сариқ рангли, №0 рақамли капсулалар	0,410±3%	0,400±1,6%	10-12	89,6

Диссертациянинг «Седана уруғи ва мойи асосида биологик фаол қўшимча ҳамда дори тури технологияси» деб номланган бобида седана уруғи кимёвий таркиби ва унинг асосида олинган «Нигелит» биологик фаол қўшимчаси ва «Нигепрост» деб номланган простатитга қарши дори воситасининг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқишга оид маълумотлар келтирилган. Шунингдек, ушбу бобда седана уруғидан 3 хил усулни қўллаб, мой олиш технологияси ва уларнинг қиёсий таҳлили тасвирланган.

*Терпеноидларнинг таҳлили.* Терпеноидларнинг таҳлили газ хроматография – масс спектрометрия усулида олиб борилиб, бунда «Agilent 7890B» газ хроматографи ва у билан тандем боғланган «Agilent 5977A» масс спектрометрик детектордан (МС) иборат қурилмадан (Agilent, АҚШ) фодаланилди.

Қуйида 9-жадвалда седана уруғи таркибидаги алоҳида компонентларнинг таҳлили бўйича маълумотлар келтирилди. Жадвалдаги маълумотларга асосан седана мойи ўз таркибида бир нечта терпен ва терпеноидларни сақлайди. Седана уруғи таркибида аниқланган ва 13,1% микдорида сақланувчи тимохинон простата беши ракига қарши фаоллиги мавжудлиги маълум.

9-жадвал

NIST маълумотлари базаси бўйича аниқланган седана уруғи  
гексанли экстракти терпеноид компонентлари

№	Ушланиш вақти	Номи	Чўққи юзаси	%	№	Ушланиш вақти	Номи	Чўққи юзаси	%
1	6.41	$\alpha$ -pinene	482	13,8	10	9.81	geranyl terpinene	31	0,9
2	7.01	Sabinene	27	0,8	11	10.10	terpinenyl acetate	37	1,1
3	7.11	$\beta$ -pinene	59	1,7	12	10.35	2-carene	40	1,1
4	7.57	o-cymene	304	8,7	13	11.06	thymoquinone	458	13,1
5	7.86	p-cymene	1 020	29,3	14	11.51	$\alpha$ -copaene	20	0,6
6	8.76	4-methoxythujene	49	1,4	15	11.62	thymol	98	2,8
7	8.87	thujene	47	1,3	16	12.45	$\alpha$ -longipinene	86	2,5
8	8.97	linalool	40	1,1	17	13.26	(+)-longifolen	128	3,7
9	9.21	$\gamma$ -terpinene	212	6,1	18	14.85	p-cymene-2-5-diol	342	9,8
100%									

Кимёвий таҳлиллар натижасида ўз таркибида алмашинадиган ва алмашинмайдиган аминокислоталар йиғиндисини, ғоят бой макро- ва микроэлементларни ҳамда бир қатор терпеноидларни сақловчи седана уруғини истиқболда самарали дори воситалари учун турли кўринишда субстанция сифатида қўллаш мақсадга мувофиқ деб топилди.

Кейинги тадқиқотлар ўз таркибида седана уруғини сақловчи биологик фаол қўшимчанинг илмий асосланган таркиби ва технологиясини танлашга бағишланди. Бунинг учун тажрибани математик режалаштириш усули – лотин квадрати 4x4 усули қўлланилди. Ушбу усулнинг қўлланилиши тажриба хатолигини анча камайтириш ва оптималлаштириладиган мезонларга турли омилларнинг таъсирини микдорий жиҳатдан баҳолаш имконини беради. Ушбу усулдан фойдаланилиб, «Нигелит» капсулаларининг таркиби қуйидагича бўлди:

Седана уруғи	- 350 мг
Рух сульфат	- 20 (7,3 мг цинкга эквивалент)
Микрокристаллик целлюлоза	- 22 мг
Тальк	- 4 мг
Магний стеарат	- 4 мг

Шунингдек, седана уруғи сақловчи, простатитга қарши «Нигепрост» дори воситасининг таркиби танланди:

Седана уруғи	350.00 мг
Тозаланган мумиё	35.00 мг

Ёрдамчи моддалар:

Микрокристаллик целлюлоза	75.00 мг
Рух сульфат моногидрат	20.00 мг
Магний стеарат	5.00 мг
Натрий кроскармеллоза	15.00 мг

Ушбу таркиблар ва таклиф қилинган технологиялар асосида яратилган «Нигелит» БФҚ «Naturex» МЧЖ томонидан саноат миқёсида ишлаб чиқарилиши ўзлаштирилди. «Нигепрост» капсулаларининг клиник олди тадқиқотлари ўтказилиб, ҚК «Remedy Group» билан ҳамкорликда корхона фармакопея мақоласининг лойиҳаси тузилди ва ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатга ўтказиш учун тақдим этилди.

Седана уруғидан 3 хил усул – сокслетт аппарати ёрдамида, совуқ усулда пресслаш ҳамда CO<sub>2</sub> гази ёрдамида мойлар олинди. Олинган маҳсулотлар таркиби ёғ кислоталари ва терпеноидлар бўйича таҳлил қилинди.

Таҳлил натижаларига кўра, ёғ кислоталарининг таркиби бўйича энг катта миқдорни пресслаш усули билан олинган мой 92,1% кўрсатди. Аммо айнан седана мойи таркиби учун хос бўлган биологик фаол моддалар - терпеноидларнинг миқдорий таҳлили бўйича энг юқори натижани CO<sub>2</sub> гази билан экстрагирланган мойда кўриш мумкин. Бу мойдаги тимохинон моддасининг миқдори 27% ни, тимол эса 8,71% ни ташкил қилди. Сокслетт аппаратида олинган мой таркибидаги тимохинон миқдори 20,4%, тимол – 3,31%, пресслаш усули билан олинган мойда эса ушбу биологик фаол моддалар мос равишда 13% ва 4,28 % ни ташкил қилди.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, седана уруғидан мой олишда таркибидаги биологик фаол моддаларни энг кўп миқдорда сақлаб қоладиган усул сифатида CO<sub>2</sub> гази билан экстракция усули таклиф этилди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Маҳаллий ўсимлик хомашёлари (топинамбур туганаклари, япон софора ғунчаси, седана уруғи) асосида озуқага биологик фаол кўшимчаларни технологияси, илмий асосланган таркиби тавсия этилди.

2. Биринчи марта топинамбур туганаги ва япон софорасидан замонавий циркуляцион усулни қўллаб, куруқ экстрактлар олинди. Олинган куруқ экстрактлар таркибидаги таъсир этувчи моддалари – инулин, рутин, кверцетиннинг миқдорий таҳлили ўтказилиб, топинамбур куруқ экстракти таркибидаги инулиннинг миқдори 64%, япон софораси ғунча ва меваси куруқ экстрактлари таркибидаги кверцетин мос равишда 1,55% ва 1,74%, рутинга нисбатан флавоноидлар миқдори эса мос равишда 37,27% ва 21,47% деб белгиланди.

3. Илк бор маҳаллий хомашё – кора седана – ўсимлигининг уруғидан суюлтирилган CO<sub>2</sub> газини қўллаб экстракция қилиш билан мой олиш технологияси таклиф қилинди ва унинг ёғ кислоталари ҳамда таркибидаги

терпеноидлари бўйича бошқа усулда олинган мойлар билан қиёсий солиштирилиб, ўрганилди. Седана уруғи асосида простата беги функциялари бузилишида қўлланиладиган «Нигелит» ҳамда «Нигепрост» капсулалари таклиф этилди. Топинамбур туганаклари қуруқ экстракти асосида олинган «Биодетокс» капсулалари қондаги қанд миқдорини туширувчи восита сифатида тавсия этилди.

4. Таклиф қилинган БФҚ ларнинг оптимал технологик кўрсаткичларга эга капсулалар олишнинг самарали технологик схемаси ишлаб чиқилди ва саноат миқёсида ишлаб чиқишга тавсия этилди.

5. Ишлаб чиқилган самарали технологиялар асосида олинган экстрактлар, қаттиқ желатин капсулаларга тегишли ёрдамчи моддалар мўътадил нисбатларини танлаб жойланди. Барча озуқага БФҚ ларнинг сақланиш шароитлари ва табиий усулда яроқлилик муддатлари белгиланди.

6. Олинган БФҚлар учун ишлаб чиқилган оптимал технологиялар, сифат назорати ва стандартизация ҳамда биологик фаоллигини таҳлил ишлари натижалари ташкилот стандартлари ва техник йўриқномаларга киритилди ва Соғлиқни сақлаш вазирлиги ва «Узстандарт» агентлигида рўйхатга олинди. «Биодетокс», «Нигелит» капсулалари учун ишлаб чиқилган технологиялари саноат шароитида МЧЖ «Naturex» корхонасида синовдан ўтказилиб, амалиётга тавсия этилди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ДЖАББАРОВ НУРИЛЛА АБДУМАХСУДОВИЧ**

**СОСТАВ И ТЕХНОЛОГИЯ  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК, СОДЕРЖАЩИХ ЦИНК**

**15.00.01 – технология лекарств**

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

**Ташкент-2019**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В.2018.1.PhD/Far24.**

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Искандарова Шохиста Фехрузовна</b> доктор фармацевтических наук, доцент
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Урманова Флюра Фаридовна</b> доктор фармацевтических наук, профессор <b>Юнусходжаева Хамида Ганишиеровна</b> доктор фармацевтических наук
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. А.Султонова</b>

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSC.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz)).

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

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года  
(Реестр протокола № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года)

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

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

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Эпидемиологические исследования, проводимые экспертной комиссией Всемирной организации здравоохранения, показали стабильную связь между составом потребляемой пищи и возникновением ряда заболеваний, в том числе патологий сердечно-сосудистой системы и злокачественных новообразований. В обеспечении качественного и сбалансированного питания населения важное значение имеет использование комплекса биологически активных добавок и микронутриентов.

Во всем мире для развития фармацевтической промышленности в мировом масштабе с использованием новых инновационных технологий проводятся научные исследования по созданию препаратов на основе растительных экстрактов, обогащённых элементами цинка. Это требует получение сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья с использованием современных методов, определения в их составе биологически активных веществ, расширение ассортимента эффективных лекарственных средств и биологически активных добавок, обогащенных элементом цинка.

В Республике уделяется особое внимание достижению определённых результатов по производству биологически активных добавок и лекарственных средств на основе местного сырья и обеспечению населения безопасными и дешёвыми препаратами. В четвертом направлении стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017-2021 г.г. намечены важные задачи «дальнейшего развития фармацевтической промышленности, улучшения обеспечения населения и лечебно-профилактических предприятий доступными, эффективными лекарственными средствами и медицинскими изделиями...»<sup>1</sup>. В этом аспекте важное значение имеют создание свободных экономических зон, выбор научно обоснованного состава и разработка технологии лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе местного сырья.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 г «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»<sup>1</sup>, УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», Постановлениях Президента ПП-2911 от 20 апреля 2017 года «О мерах по созданию благоприятных условий для ускоренного развития фармацевтической промышленности республики», ПП-3489 от 23 января 2018 г «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

---

<sup>1</sup> 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.

развитию производства лекарственных растений на местных предприятиях», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** В выделении биологически активных веществ из растений, использованных при выполнении настоящей диссертационной работы, и созданию на их основе лекарственных средств особое значение имеют научные работы С.Н.Аминова, И.К. Азизова, Х.М.Махкамова, Х.М.Комилова и др ученых Узбекистана. С.А.Салихов и Д.А.Рахимов изучали биологическое, анатомическое и биохимические свойства разных сортов клубней топинамбура.

В мировом масштабе исследования по применению биологически активных добавок, изучению входящих в их состав биологически активных веществ, проведены следующими учёными: K.Siborne, Yamahara J, Mochizuki M, Chisaka T, Fujimura H, Tamai Y, Clifford Da Costa Sun-Myeong Osk, Seung-Sik Hwang, Hoyeon Co, Sungy Park, Jeong-Su Park. Имеют значения научные исследования, проведенные в странах СНГ В.В.Кисличенко, А.Н. Темирбулатовой, А.А. Щипановой, С.Н. Башкировой, Р.В. Дудкиным, А.И. Зиновьевым.

Запланированные в настоящей диссертационной работе исследования по получению сухих экстрактов из клубней топинамбура и софоры японской современным циркуляционным методом, а также получение на их основе цинко-обогащённых препаратов, получение масла из семян чернушки посевной методом сжиженного CO<sub>2</sub> газа ранее не проводились.

**Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья и координационных соединений и внедрение в медицинскую практику», а также в рамках инновационного проекта ИЗ-20170927144 «Разработка технологии и стандартизация биологически активных добавок гипогликемического действия на основе местного растительного сырья».

**Целью исследования** является разработка технологии биологически активных добавок на основе топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.), софоры японской (*Sophora japonica* L.) и чернушки посевной (*Nigella Sativa* L.).

**Задачи исследования:**

проведение анализа литературы по теме диссертационного исследования;

разработка технологии получения сухих экстрактов из клубней



топинамбура, софоры японской и семян чернушки посевной современным циркуляционным методом;

определение количественного содержания биологически активных веществ в полученных сухих экстрактах;

выбор состава и количества связывающих, разрыхляющих и скользящих вспомогательных веществ, входящих в состав капсулируемой массы;

определение технологических свойств и показателей капсулируемых масс;

наполнение капсулируемой массы в твердые желатиновые капсулы;

оценка качества капсул;

определение условий хранения и сроков годности капсул;

на основе полученных результатов разработка и предоставления на утверждение нормативных документов для биологически активных добавок в министерство здравоохранения Республики Узбекистан и агенство «Узстандарт», внедрение полученных капсул в промышленное производство.

В качестве **объектов исследования** использованы топинамбур (*Helianthus tuberosus* L.), софора японская (*Sophora japonica* L.) и семена чернушки посевной (*Nigella Sativa* L.), а также их биологическая активность.

**Предметом исследования** является получение сухих экстрактов из 3 лекарственных растений, разработка научно обоснованной капсулированной лекарственной формы, разработка качественного и количественного методов анализа капсул и соответствующей НД.

**Методы исследования.** В исследованиях использованы современные химические и физико-химические методы анализа. При определении технологических свойств полученных порошков и капсулируемых масс были использованы следующие аппараты: ВП-12, набор сит, «Вращающаяся корзинка», «Лабораторный идентификатор». Статистическая обработка результатов опытов проведена на основе t-критерия Стьюдента с использованием не менее 5 результатов исследования. Определение качественных и количественных показателей экстрактов и капсул проводили спектрофотометрическим, ВЭЖХ методами с использованием хроматографа «Agilent Nechnologies 1200», газового хроматографа «Agilent 7890В» и тандем связанного с ним масс-спектрометрического детектора «Agilent 5977А», установки газовой хроматомасс-спектрометрии «Agilent HP 6890».

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые, получены сухие экстракты из топинамбура и софоры японской с использованием современного циркуляционного метода;

впервые с помощью газовой  $\text{CO}_2$  экстракции получен экстракт из семян чернушки посевной;

на основе полученных экстрактов были разработаны составы и технологии цинк-обогащённых капсулированных препаратов биологически активных добавок «Биодетокс», «Нигелит» и лекарственного препарата «Нигепрост»;

определены количественное содержание биологически активных

веществ в составе полученных экстрактов и биологически активных добавок «Биодетокс», «Нигелит» и лекарственного препарата «Нигепрост»;  
определены условия хранения и сроки годности всех капсулированных препаратов.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:  
на основе местного сырья были разработаны технологии капсул «Биодетокс», «Нигелит», «Нигепрост»;  
разработаны нормативные документы на капсулы «Биодетокс» и «Нигелит».

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

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основе местного сырья были получены сухие экстракты современным циркуляционным методом, а также масло с использованием сжиженного CO<sub>2</sub> газа; разработаны составы и технологии новых цинк-обогащённых капсулированных препаратов «Биодетокс», «Нигелит», «Нигепрост» на их основе.

Практическая значимость полученных результатов определяется разработкой совместно с ООО «Naturex» Технических условий на капсулы биологически активных добавок «Биодетокс» и «Нигелит» и Технологической инструкции по их производству для практического применения в медицинской практике, а также разработкой проекта ФСП на капсулы «Нигепрост» совместно с ЧП «Remedy group» и передачей ее для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз.

**Внедрение результатов исследования.** На основе научных исследований по разработке состава и технологии препаратов, обогащённых цинком получены следующие результаты:

Агенством «Узстандарт» утверждены Технические условия на биологическую активную добавку «Биодетокс» (Ts 23937838-36:2019) и Технологическая инструкция по производству (ТИ 23937838-36:2019), утверждена **Республиканским государственным центром санитарно-эпидемиологического надзора министерства здравоохранения Республики Узбекистан. В результате получена возможность освоить промышленное производство сухого экстракта из клубней топинамбура современным циркуляционным методом и капсул «Биодетокс» на его основе;**

Агенством «Узстандарт» утверждены Технические условия на биологическую активную добавку «Нигелит» (Ts 23937838-35:2019) и

Технологическая инструкция по производству (ТИ 23937838-35:2019), утверждена **Республиканским государственным центром санитарно-эпидемиологического надзора министерства здравоохранения Республики Узбекистан**. В результате получена возможность **промышленного освоения производства капсул «Нигелит»** на основе семян чернушки посевной, позволяющая снизить долю импортируемых биодобавок, расширить ассортимент биологически активных добавок производимых на местных предприятиях.

Для капсул «Нигепрост» разработан проект фармакопейной статьи предприятия (ФСП) и представлены для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз (письмо №251 от 8 февраля 2019 года, письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). Утверждение настоящей ФСП позволит наладить производство экономически выгодного и эффективного препарата для лечения простатита на основе местного сырья.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования обсуждены на 3 международных и 1 республиканской научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 4 статьи опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 116 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

В первой главе диссертации под названием **«Значение растительного сырья и минералов»** приводится литературный обзор работ по применению местного лекарственного сырья, использованного для получения биологически активных добавок и лекарственного препарата. Показана роль и значимость минералов, в частности, цинка для организма человека.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы, использованные**

**в исследованиях»** приведены сведения об использованных в работе материалах, а также физико-химические методы исследований. В работе помимо методов Государственной Фармакопеи использованы такие методы, как газовая хромато- масс-спектрометрия, ВЭЖХ и др.

В третьей главе **«Разработка технологии капсул «Биодетокс» на основе сухого экстракта клубней топинамбура»** приведены данные о получении сухого экстракта современным циркуляционным методом, а также подборе научно-обоснованного состава и разработке технологии капсул биологически активной добавки «Биодетокс» на его основе. Исследования проведены на современном экстракторе «Ruian Xuanli machinery Ltd». Данный экстрактор позволяет за короткое время пропускать экстрагент через растительный материал с целью извлечения растворимых в нем веществ. Экстрактор состоит из экстракционного резервуара, конденсатора и вакуум-конденсатора. При получении сухого экстракта современным циркуляционным методом в качестве экстрагентов использовали воду очищенную, 40 и 70% спирт этиловый. На первом этапе исследований получение сухого экстракта на оборудовании «RuianXuanli machinery Tank» проводили в следующей последовательности: 10 кг клубней топинамбура измельчали, просеивали и загружали в заранее подготовленный перколятор. Далее заливали в перколятор воду очищенную, нагревали до 50°C и оставляли на 4 часа. Затем включали ультразвук на 10 минут. Полученную экстрагированную жидкость переносили в вакуумный конденсатор и сборник. Таким образом получили 100 литров жидкого экстракта. При производстве сухого экстракта имеется дополнительная стадия- стадия высушивания. Для получения порошкообразного сухого экстракта использовали распылительную сушку «LPG-15 Spray dryer».

Полученные 3 образца сухого экстракта (образцы, полученные водой очищенной, 40 и 70% спиртом этиловым) представляли собой порошки от светло-бежевого до темно-бежевого цвета, с характерным запахом и сладким вкусом.

Дальнейшие исследования были направлены на определение– инулина- основного действующего вещества полученного сухого экстракта. Установлено, что в сухом экстракте, полученном с помощью очищенной воды, содержание инулина составляет 64,12%, а в образцах, полученных экстракцией 40 и 70% этиловым 56% и 22% соответственно. Учитывая вышеизложенное, для дальнейших исследований использовали сухой экстракт, для получения которого в качестве экстрагента использовали воду очищенную.

Качественный состав и количественное содержание макро- и микроэлементов сухого экстракта из клубней топинамбура определены в центральной лаборатории НИИ гидрогеологии АН РУз (г. Ташкент) на спектрометре ICP «Agilent Technologies» (США, Series Sr №7500). Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

В результате количественного анализа было выявлено большое

содержание в пробах кальция - 6600 мг / кг, калия - 3300 мг / кг, натрия - 1800 мг / кг и магния - 1600 мг / кг. Состав микроэлементов включает: железо - 74 мг / кг, цинк - 38,0 мг / кг, стронций - 68,0 мг / кг, молибден - 1,70 мг / кг, медь - 17,0 мг / кг, марганец - 26 мг / кг. кг, рубидий - 3,4 мг / кг. Количество ультрамикроэлементов находится в пределах: селен - 0,570 мг / кг, кобальт - 0,250 мг / кг, ванадий - 6,80 мг / кг, хром - 14,0 мг / кг, никель - 8,70 мг / кг, серебро - 0,017 мг / кг. Было установлено, что токсичные элементы - кадмий, свинец, бериллий, ртуть и таллий по количественному содержанию соответствуют гигиеническим нормам, установленным СанПиН № 0283.

**Таблица 1**

**Элементный состав сухого экстракта топинамбура**

Макро- и микро элементы	Содержание , мг/кг	Макро- и микро элементы	Содержание, мг/кг
Li	0,520	Se	0,570
Na	1800	Rb	3,4
Mg	1600	Sr	68,0
K	3300	Mo	1,70
Ca	6600	Ce	0,520
Fe	74,0	Ba	18,0
Cu	17,0	La	0,300
Zn	38,0	Sr	68,0
Mn	26,0	Co	0,250
V	6,80	Cr	14,00
Ni	8,70	Ag	0,017

Принимая во внимание участие аминокислот в жизненно важных биологических процессах, изучен аминокислотный состав сухого экстракта. Идентификация фенилтиокарбомил (ФТК) -аминокислот была проведена на хроматографе Agilent 1200 с колонкой Discovery HS C18. Растворы - А: 0,14 М CH<sub>3</sub>COONa; В: CH<sub>3</sub>CN. Скорость потока - 1,2 мл / мин, максимум поглощения при длине волны 269 нм. Результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Аминокислотный состав сухого экстракта топинамбура**

Наименование аминокислот	Содержание, мг/г	Наименование аминокислот	Содержание, мг/г
Аспарагиновая кислота	0,18	Пролин	0,27
Глутаминовая кислота	0,13	Тирозин	0,13
Серин	0,06	Валин*	0,08
Глицин	0,19	Метионин*	0,03
Аспарагин	0,19	Изолейцин*	0,03
Глутамин	0,32	Лейцин *	0,09

Цистеин	0,50	Гистидин	-
Треонин*	0,55	Триптофан	0,27
Аргинин	5,64	Фенилаланин*	0,18
Аланин	0,17	Лизин*	0,04
<b>Итого</b>			<b>9,05</b>

Результаты эксперимента показали, что сухой экстракт топинамбура содержит 19 аминокислот из которых 7, отмеченных в таблицу звездочкой, являются незаменимыми. Аминокислоты цистеин (0,50 мг/г), глутамин (0,32 мг/г), триптофан (0,27 мг/г), пролин (0,27 мг/г), глицин (0,19 мг/г) и аспарагин (0,19 мг/г) по количественному содержанию в испытанных образцах превалируют над другими.

*Разработка технологии капсул «Биодетокс».* В процессе исследования были изучены такие технологические характеристики полученного сухого экстракта как сыпучесть, насыпная плотность и угол естественного откоса. При этом было установлено, что сыпучесть экстракта равна  $3,70 \cdot 10^{-3}$  кг/с, насыпная плотность –  $335,0$  кг/м<sup>3</sup>. Поскольку такие технологические параметры считаются неудовлетворительными для наполнения капсул полученным сухим экстрактом, добавление вспомогательных веществ в состав капсулируемой массы считается целесообразным. Для усиления нормализующего содержания сахара в организме свойства предлагаемых капсул сухого экстракта клубней топинамбура мы сочли целесообразным добавление 25 мг хелатированного глицината цинка в состав капсулируемой массы.

В следующей таблице приведены вспомогательные вещества, использованные при подборе состава капсул (таблица 3).

**Таблица 3**

**Составы капсул сухого экстракта клубней топинамбура**

Ингредиенты	Составы и содержание веществ, мг			
	1	2	3	4
Сухой экстракт клубней топинамбура	210	210	210	210
Цинка глицинат	25	25	25	25
Лактоза	12,4	-	-	-
Крахмал	-	12,5	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза	-	-	12,5	-
Магния карбонат				12,6
Кальция стеарат		2,5		2,4
Аэросил	2,6		2,5	

Путем смешивания сухого экстракта топинамбура и глицината цинка с различными вспомогательными веществами и просеивания были получены четыре различные по составу капсулируемые массы. Смеси увлажняли крахмальным клейстером и получали гранулы. Затем влажные гранулы сушили в сушильном аппарате A PinSH-DO-100FG при температуре 40-50<sup>0</sup>С. Результаты изучения технологических параметров полученных гранул (капсулируемых масс) представлены в таблице 4.

**Таблица 4**

**Результаты изучения технологических параметров полученных гранул**

Технологические параметры	Составы			
	1	2	3	4
Описание	темно-серые гранулы	темно-серые гранулы	темно-серые гранулы	темно-серые гранулы
Угол естественного откоса, <sup>0</sup>	45	37	64	59
Сыпучесть, 10 <sup>-3</sup> кг/с	4,54	6,73	3,83	3,97
Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>	521	685	395	450
Остаточная влага, %	3,98	2,45	2,87	2,57
Распадаемость гранул, мин	7,50	8,15	6,15	5,42
Фракционный состав, %				
+1000 мкм –	22,76	24,73	29,87	25,32
-1000+500 мкм -	58,14	63,31	54,12	54,17
-500+250 мкм –	9,42	9,12	12,14	11,82
-250+160 мкм –	4,46	1,84	2,40	4,45
	5,22	1,00	1,47	4,24

В результате изучения технологических свойств всех составов нами выбран состав №2, обладающий позитивными технологическими свойствами:

Сухой экстракт клубней топинамбура	-210 мг
Крахмал	-12,5 мг
Цинка глицинат	-25 мг
Кальция стеарат	-2,5 мг
Общая масса	-250 мг

*Технология:* сухой экстракт клубней топинамбура, цинка глицинат и крахмал были смешаны в механической мешалке модели HD 1000 и просеяны. Затем полученная смесь была увлажнена 5% крахмальным клейстером и гранулирована. Полученные гранулы были высушены в

сушильном аппарате А PinSH-DO-100FG при температуре 40-50<sup>0</sup>С. Полученная масса была смешана со стеаратом кальция и инкапсулирована в капсулу № 2 на машине для наполнения капсул MF-30. Результаты определения качества полученных капсул представлены в таблице 5.

**Таблица 5**

**Оценка качества капсул «Биодетокс»**

Описание	Средняя масса и отклонение от неё, г, %		Распадаемость, мин	Количественное содержание инулина, %
	для наполненной капсулы	для капсулируемой массы		
Капсулы №2 желтого цвета	0,260 ±2%	0,250± 1,2%	9-11	87,3

Разработанные технологические процессы и методы анализа апробированы в промышленных условиях в ООО «Naturex».

В четвертой главе диссертации «**Технология капсул, содержащих сухой экстракт софоры японской**» приведены сведения о получении сухого экстракта из японской софоры современным циркуляционным методом, выборе научно обоснованного состава для биологически активных добавок на его основе, разработке технологии капсул. На начальной стадии исследований был получен сухой экстракт из плодов и бутонов софоры японской современным циркуляционным способом в последовательности, приведенной в третьей главе, с использованием в качестве экстрагента 40,60 и 70% этилового спирта.

*Изучены аминокислотный и элементный состав сухих экстрактов (бутонов и плодов) софоры японской. Установлено, что образцы содержат 20 аминокислот, из которых цистеин (2,43 и 1,70 мг/г), гистидин (1,26 и 1,05 мг/г), пролин (0,96 и 1,26 мг/г), триптофан (0,72 и 0,91 мг/г), лизин (0,74 и 0,77 мг/г) и метионин (0,87 и 0,91 мг/г) в количественном отношении превалируют над другими.*

Анализ элементов, содержащихся в сухих экстрактах, показал, что содержание макро- и микроэлементов в обоих образцах практически одинаковое. Было установлено, что в полученных сухих экстрактах содержатся значительные количества следующих макроэлементов: калия - до 20000 и 19000 мг/кг, магния - до 1600 и 1500 мг/кг, кальция - до 1200 и 1100 мг/кг и натрия - 260 и 270 мг/кг. Содержание микроэлементов в использованных образцах находилось в следующих количествах: железа – 190 и 150 мг/кг, цинка в обоих образцах - 23,0 мг/кг, стронция в обоих образцах - 6,9,0 мг / кг, марганца - 6,80 и 6,20 мг/кг, рубидия - 3,10 и 3,0 мг/кг. Содержание ультрамикроэлементов: кобальта - 0,150 - 0,100 мг/кг, никеля - 4,70 - 4,30 мг/кг. Показано, что токсичные элементы - кадмий,



свинец, бериллий, ртуть и таллий по содержанию соответствуют гигиеническим нормам, установленным СанПиН № 0283.

Далее был проведен количественный анализ рутина, кверцетина и тритерпеновых гликозидов в полученных сухих экстрактах. При этом содержание флавоноидов в сухом экстракте плодов софоры японской в пересчете на рутин составило 21,47 %, содержание кверцетина - 1,74%, а содержание суммы тритерпеновых гликозидов - 2,83%. Поскольку содержание флавоноидов в сухом экстракте бутонов софоры японской в пересчете на рутин составило 37,27 %, содержание кверцетина - 1,55%, а содержание суммы тритерпеновых гликозидов - 2,75%. он был использован для разработки биологически активной добавки.

Результаты изучения технологических характеристик сухого экстракта софоры японской представлены в таблице 6.

**Таблица 6**  
**Технологические характеристики сухого экстракта софоры японской**

Описание	Сыпучесть, $10^{-3}$ кг/с	Угол естествен -ного откоса, °	Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>	Фракционный состав	Остаточная влага, %
Светло-жёлтый порошок со специфическим запахом	4,5	50	420	+1000 мкм – 1,03% -1000+500 мкм -12,3% -500+250 мкм – 34,7% -250+160 мкм – 32,4% -160 мкм -19,57	3,75

Как видно из приведенных данных, сухой экстракт софоры японской обладает неудовлетворительными технологическими характеристиками, в связи с чем нами были приготовлены несколько отличающихся друг от друга по составу капсулируемых масс путем добавления к сухому экстракту различных вспомогательных веществ.

Фармакологические исследования показали, что эффект сухого экстракта софоры японской проявляется при капсулировании его по 0,25 г. В состав капсул в качестве противовоспалительного средства было включено 0,02 г сульфата цинка (эквивалентного 7,3 мг цинка), разрешенного для использования в медицинской практике.

Из литературы известно, что биологически активные вещества софоры японской в сочетании с аскорбиновой кислотой проявляют более выраженный эффект. В связи с этим в состав капсул было добавлено по 0,05 г сухого порошка лимонного сока.

В таблице 7 приведены вспомогательные вещества, использованные при подборе состава капсул.

Таблица 7

**Вспомогательные вещества, использованные при подборе состава капсул сухого экстракта софоры японской**

Ингредиенты	Составы и количества веществ, г			
	1	2	3	4
Сухой экстракт софоры японской	0,25	0,25	0,25	0,25
Сухой порошок лимонного сока	0,05	0,05	0,05	0,05
Микрокристаллическая целлюлоза	0,082	-	-	-
Крахмал	-	0,076	-	-
Лактоза			0,058	
Магния карбонат				0,068
Цинка сульфат	0,02	0,02	0,02	0,02
Кальция стеарат		0,004	0,004	
Аэросил	0,005			0,004

Сухой экстракт софоры японской, сухой порошок лимонного сока и сульфат цинка были смешаны с различными вспомогательными веществами, просеяны и получены смеси 4 выше указанных составов. Смеси были увлажнены крахмальным клейстером и гранулированы. Затем гранулы были высушены в сушильном аппарате А PinSH-DO-100 FG при температуре 40-50<sup>0</sup>С. Были изучены технологические характеристики гранул, полученных по 4 выше указанным составам, и из них был выбран состав №2 с удовлетворительными технологическими характеристиками:

Сухой экстракт софоры японской	- 0,25 г
Сухой порошок лимонного сока	- 0,05 г
Крахмал	- 0,076 г
Цинка сульфат	- 0,02 г
Кальция стеарат	- 0,004 г
Общая масса	- 0,400 г

*Технология:* Сухой экстракт софоры японской, сухой порошок лимонного сока, сульфат цинка и крахмал были смешаны в механической мешалке модели HD 1000 и просеяны. Затем полученная смесь была увлажнена 5% крахмальным клейстером и гранулирована. Полученные гранулы были высушены в сушильном аппарате А PinSH-DO-100FG при температуре 40-50<sup>0</sup>С. Полученная масса была смешана со стеаратом кальция и инкапсулирована в капсулу №0 на машине для наполнения капсул MF-30. Результаты изучения качественных показателей полученных капсул представлены в таблице 8.

Таблица 8

**Результаты изучения качественных показателей капсул сухого экстракта софоры японской**

Описание	Средняя масса и отклонение от неё, г, %		Распадаемость, мин	Количественное содержание рутина, %
	для наполненной капсулы	для капсулируемой массы		
Капсулы №0 желтого цвета	0,410±3%	0,400±1,6%	10-12	89,6

В разделе диссертации под названием «Технология биологически активных добавок и лекарственных форм на основе семян и масел тмина» приведены сведения о химическом составе семян чернушки посевной и выборе состава и разработке технологии биологически активной добавки «Нигелит» и лекарственного средства для лечения простатита «Нигепрост» на их основе. В этой главе также описывается технология получения масла из семян чернушки посевной с применением 3 различных методов и приводится их сравнительный анализ.

*Анализ терпеноидов.* Анализ терпеноидов был проведен методом газовой хромато-масс-спектрометрии с использованием газового хроматографа «Agilent 7890В» и тандемно связанного с ним масс-спектрометрического детектора «Agilent 5977А» (MS) (Agilent, США).

Ниже в таблице 9 приведены результаты анализа отдельных компонентов семян черного тмина. Согласно данным таблицы, масло черного тмина содержит несколько терпенов и терпеноидов. Известно, что обнаруженный в семенах тмина и содержащийся в них в количестве 13,1% тимохинон обладает активностью против рака простаты.

Таблица 9

**Терпеноидные компоненты гексанового экстракта семян черного тмина, обнаруженные по базе данных NIST**

№	Время удерживания	Название	Площадь пика	%	№	Время удерживания	Название	Площадь пика	%
1	6.41	$\alpha$ -pinene	482	13,8	10	9.81	geranyl terpinene	31	0,9
2	7.01	sabinene	27	0,8	11	10.10	terpinenyl acetate	37	1,1
3	7.11	$\beta$ -pinene	59	1,7	12	10.35	2-carenon	40	1,1

4	7.57	o-cymene	304	8,7	13	11.06	thymoquinone	458	13,1
5	7.86	p-cymene	1 020	29,3	14	11.51	$\alpha$ -copaene	20	0,6
6	8.76	4-methoxythujene	49	1,4	15	11.62	thymol	98	2,8
7	8.87	thujene	47	1,3	16	12.45	$\alpha$ -longipinene	86	2,5
8	8.97	linalool	40	1,1	17	13.26	(+)-longifolen	128	3,7
9	9.21	$\gamma$ -terpinene	212	6,1	18	14.85	p-cymene-2-5-diol	342	9,8
100%									

В результате анализа установлена целесообразность использования в перспективе семян чернушки посевной, содержащих в своём составе сумму заменимых и незаменимых аминокислот, комплекс макро- и микроэлементов, а также ряд терпеноидов, в качестве субстанции для разработки эффективных лекарственных средств.

Последующие исследования были посвящены подбору научно обоснованного состава и технологии биологически активных добавок, содержащих семена черного тмина. Для этого был использован метод математического планирования эксперимента - метод латинского квадрата 4x4. Применение этого метода позволяет значительно снизить ошибку эксперимента и количественно оценить влияние различных факторов на критерии оптимизации. Состав капсул «Нигелит», подобранный с использованием данного метода, включает следующие компоненты:

Семена чернушки посевной	- 350 мг
Цинка сульфат	- 20 мг (эквивалентного 7,3 мг цинка)
Микрокристаллическая целлюлоза	- 22 мг
Тальк	- 4 мг
Магния стеарат	- 4 мг

Подобран также состав лекарственного средства для лечения простатита «Нигепрост», содержащего семена чернушки посевной:

Семена чернушки посевной	350.00 мг
Мумиё очищенное	35.00 мг
Вспомогательные вещества:	
Микрокристаллическая целлюлоза	75.00 мг
Цинка сульфат моногидрат	20.00 мг
Магния стеарат	5.00 мг
Натрия кроскармеллоза	15.00 мг

Промышленное производство биологически активной добавки «Нигелит», разработанной по предлагаемому нами составу и технологии,

освоено ООО «Naturex». Проведены доклинические исследования капсул «Нигепрост», совместно с СП «Remedy Group» для них разработан проект фармакопейной статьи предприятия и представлен для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

Из семян чернушки посевной получено масло тремя различными способами – с помощью аппарата Сокслетта, холодным прессованием и с помощью сжиженного CO<sub>2</sub>. Состав полученных продуктов был подвергнут анализу на содержание жирных кислот и терпеноидов.

В результате наибольшее содержание жирных кислот было обнаружено в масле, полученном методом холодного прессования - 92,1%. Однако, самые высокие результаты по количественному содержанию терпеноидов - биологически активных веществ, специфичных именно для масла семян чернушки посевной, получены для масла, экстрагированного с помощью сжиженного CO<sub>2</sub>. Содержание тимохинона в этом масле составило 27%, а тимола - 8,71%. Содержание тимохинона в масле, полученном в аппарате Сокслетта, составило 20,4%, тимола - 3,31%, а содержание этих биологически активных веществ в масле, полученном методом прессования составило 13% и 4,28% соответственно.

С учетом выше изложенного для получения масла черного тмина был предложен метод экстрагирования с помощью сжиженного CO<sub>2</sub>, позволяющей сохранить наибольшее количество биологически активных веществ в масле.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЯ**

1. Рекомендованы технология и научно обоснованные составы биологически активных добавок к пище на основе местного растительного сырья (клубней топинамбура, бутонов софоры японской, семена чернушки посевной).

2. Впервые из клубней топинамбура и плодов софоры японской получены сухие экстракты с использованием современного циркуляционного метода. Проведен количественный анализ действующих веществ в полученных сухих экстрактах - инулина, рутина и кверцетина; установлены содержания инулина в сухом экстракте топинамбура - 64%, кверцетина в сухих экстрактах из бутонов и плодов софоры японской 1,55% и 1,74%, флавоноидов в сухих экстрактах из бутонов и плодов софоры японской в пересчете на рутин - 37,27% и 21,47% соответственно.

3. Впервые предложена технология получения масла из местного сырья – семян черного тмина экстракцией с использованием сжиженного CO<sub>2</sub>; проведено сравнительное изучение масла, полученного этим и другими методами, по количественному содержанию жирных кислот и терпеноидов. На основе семян черного тмина предложены капсулы «Нигелит» и

«Нигепрост», применяемые при нарушениях функции предстательной железы. Капсулы «Биодетокс», полученные на основе сухого экстракта клубней топинамбура, рекомендованы в качестве средства, снижающего уровень сахара в крови.

4. Разработана эффективная технологическая схема получения капсул предлагаемых БАД с оптимальными технологическими параметрами, рекомендованная для промышленного освоения.

5. Экстракты, полученные по разработанным оптимальным технологиям, помещены в твердые желатиновые капсулы посредством подбора оптимального соотношения соответствующих вспомогательных веществ. Установлены условия хранения для всех БАД к пище и срок их годности методом естественного хранения.

6. Разработанные для полученных БАД оптимальные технологии, методы контроля качества и стандартизации; результаты исследований биологической активности включены в технические условия и технологические инструкции, зарегистрированные в Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан и Агентстве «Узстандарт». Технологии получения капсул «Биодетокс» и «Нигелит» апробированы в промышленных условиях на предприятии ООО «Naturex» и рекомендованы в практику.

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

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**DJABBAROV NURILLA ABDUMAXSUDOVICH**

**«COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF BIOLOGICALLY ACTIVE  
ADDITIVES CONTAINING ZINC»**

**15.00.01 – Technology of drugs**

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

**Tashkent-2019**

**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.2018.1.PhD/Far24.**

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](http://www.pharmi.uz)) and information-educational portal «ZiyoNet» at address ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

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

**Official opponents:** **Urmanova Flyura Faridovna**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

**Yunusxodjayeva Xamida Ganisherovna**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences

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

Defense will take place on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 at \_\_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council number DSc.27.06.2017.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: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@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 «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019.  
(mailing report No. \_\_ on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019).

**I.I. Alimdjanov**

Chairman of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**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 the development of technology of biologically active additives based on Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.), Japanese Sophora (*Sophora japonica* L.) and cumin black (*Nigella Sativa* L.).

**The object of the research.** Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.), Japanese sophora (*Sophora japonica* L.) and seeds of cumin black (*Nigella Sativa* L.), as well as their biological activity, were used as objects of the research.

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

for the first time, dry extracts from Jerusalem artichoke and Japanese sophora were obtained using the modern circulation method;

for the first time an extract was obtained from the seeds of cumin black using gas CO<sub>2</sub> extraction;

the compositions and technologies of zinc-enriched encapsulated biologically active additives «Biodetox», «Nigelit» and the drug «Nigepro» were developed based on the extracts obtained;

the quantitative content of biologically active substances in the composition of the obtained extracts and biologically active additives «Biodetox», «Nigelit» and the drug «Nigepro» was determined;

storage conditions and shelf life of all encapsulated preparations are determined.

**Implementation of research results.** Based on scientific research on development of the composition and technology of preparations enriched with zinc, the following results were obtained:

Agency «Uzstandard» approved the Technical Conditions for the bioactive additives «Biodetox» (TC 23937838-36: 2019) and the Republican State Sanitary and Epidemiological Supervisory Authority of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved the Technological Instructions (TI 23937838-36: 2019). As a result, there was an opportunity to use the modern method of circulation to industrially master the production of dry extract from Jerusalem artichoke tubers and «Biodetox» capsules based on them;

Agency «Uzstandard» approved the Technical Conditions for the bioactive additives «Nigelit» (TC 23937838-35: 2019) and the Republican State Sanitary and Epidemiological Supervisory Authority of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved the Technological Instructions (TI 23937838-35: 2019). As a result, there was an opportunity to industrialize the production of capsules «Nigelit» based on seeds of cumin black thereby reducing the share of imported dietary additives, expanding the assortment of locally produced dietary additives.

Project of pharmacopoeial article of enterprise (PAE) for capsules «Nigepro» was developed and presented to the State Unitary Enterprise «State Center of Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (letter No. 251 from February 8, 2019, a letter of the Ministry of Health of the

Republic of Uzbekistan No. 8n-3/280 from October 15, 2018). The approval of these PAEs will allow launch the production of cost-effective and effective preparations for treatment of prostatitis based on local raw materials.

**The structure and volume of dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of used literature and annexes. The volume of the dissertation is 116 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**PUBLICATIONS**

**I бўлим (I часть, I part)**

1. Н.А.Джаббаров, Ш.Ф.Искандарова. Япон софораси курук экстрактини сақлаган капсулалар технологиясини ишлаб чиқиш//Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-Тошкент, 2019.-№1.-Б.22-27. (15.00.01; №4)

2. Н.А.Джаббаров, Ш.Ф.Искандарова. Сравнительное изучение аминокислотного состава сухих экстрактов бутона и плодов софоры японской (*Sophora Japonica L.*)//Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2019.-№2.-С.30-34. (15.00.00; №2)

3. Н.А.Джаббаров, Ш.Ф.Искандарова, Ш.Т.Салямова. Циркуляцион экстракция усули билан топинамбур туганакларидан курук экстракт олиш ва уни сифатини баҳолаш//Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-Тошкент, 2019.-№3.-Б.21-25. (15.00.01; №4)

4. Н.А.Джаббаров, Ш.Ф.Искандарова. Седана уруғи таркибидаги аминокислоталар, макро-ва микроэлементлар ҳамда терпеноидларнинг таҳлили //Фармацевтика журнали.-Тошкент, 2019.-№3.-Б.41-45. (15.00.00; №2)

5. Iskandarova Sh.F. Dzhabbarov N.A, Umarova Sh.Z. The technology of obtaining the dry extract from the fruits of Sophora Japanese (*Sophora japonica L.*) by modern accelerated method//European science review.-Vienna, Austria, 2018.-№3-4.- P.155-158. (IF=1,36)

**II бўлим (II часть, II part)**

1. Ш.Ф.Искандарова, Н.А.Джаббаров. Минералы – важная составная часть биологически активных добавок//Science Time.- Казань, 2018.- № 2.- С.44-48.

2. Н.А.Джаббаров, Ш.Ф.Искандарова. Определение инулина в сухом экстракте клубней топинамбура//Материалы II научно-практической конференции «Абу Али ибн Сина и современные инновации в фармацевтике».-Ташкент, 2019.-С.54-55.

3. Н.А.Джаббаров, Ш.Ф.Искандарова. Япон софораси гули ва курук экстракти таркибидаги флавоноидларнинг миқдорини аниқлаш//Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» мавзусидаги халқаро олимлар иштирокидаги илмий-амалий анжуман.-Тошкент, 2019.-Б.180-182.

4. Iskandarova Sh.F. Dzhabbarov N.A. Quantitative analyzing triterpene glycosides in *Sophora Japonica* dry extract//VI International Youth Conference «Perspectives of Science and Education», New York, 2019.-P.34-35.

5. Iskandarova Sh.F. Dzhabbarov N.A. The amount of total alkaloids in Sophora Japonica extract//VI International Youth Conference «Perspectives of Science and Education», New York, 2019.-P.35-36.

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

Босишга рухсат этилди 13.12.2019 й. Бичими 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Рақамли босма усули. Times гарнитураси. Шартли босма табағи 2,75.  
Адади 100 нусха. Буюртма № 98.

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