

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МАМАТҚУЛОВ ЗУХРИДИН УРМОНОВИЧ

**ТИКАНЛИ ҚОВУЛ (CAPPARIS SPINOSA L.) ЎСИМЛИГИ АСОСИДА
БИОЛОГИК ФАОЛ ҚЎШИМЧА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ
ЧИҚИШ**

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)

Маматкулов Зухридин Урмонович

Тиканли ковул (*Capparis Spinosa L.*) ўсимлиги асосида биологик фаол кўшимча технологиясини ишлаб чиқиш.....

3

Маматкулов Зухридин Урмонович

Разработка технологии биологически активной добавки на основе каперсов колючих (*Capparis Spinosa L.*).....

21

Mamatkulov Zuhridin Urmonovich

Development the technology of biological activities based on the capers spiny (*Capparis spinosa L.*).....

39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

Last of published works.....

42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МАМАТҚУЛОВ ЗУХРИДИН УРМОНОВИЧ

**ТИКАНЛИ ҚОВУЛ (CAPPARIS SPINOSA L.) ЎСИМЛИГИ АСОСИДА
БИОЛОГИК ФАОЛ ҚЎШИМЧА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ
ЧИҚИШ**

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/Far28 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, доцент
Расмий оппонентлар:	Тўхтаев Ҳаким Раҳманович фармацевтика фанлари доктори, профессор Каримова Севара Аббасовна фармацевтика фанлари номзоди
Етакчи ташкилот:	Тошкент кимё-технология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc. 27.06.2017 Far. 32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «__» «_____» соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-ўй. Тел.:(+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: [pharmi.@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz).)

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

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни таркатилди.
(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 котиби, ф.ф.д., профессор

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг эътирофига кўра, сўнги йигирма йил ичида жигарнинг турли патологияларига, айниқса сурункали касалликларга чалинганлар сони 2 млрд дан ортган. Жигарни хасталланиши турли омиллар таъсирида юзага келади, жумладан: вирусли, токсик, доривор, дисметаболик ва б. Бундай касалликларни олдини олиш ва даволаш, аҳолини маҳаллий доривор ўсимлик хомашёларидан ишлаб чиқилган юқори самарадорликка эга, хавфсиз, дори препаратлари ва биологик фаол кўшимчалар билан таъминлаш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда доривор ўсимликлардан экстрактлар олиш технологиясини ишлаб чиқишда турли омиллар таъсирини ўрганиш, улар асосида биологик фаол кўшимчалар яратиш, сифат меъёрларини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада маҳаллий доривор ўсимликлардан ҳар хил агрегат ҳолатидаги экстрактлар технологиясини ишлаб чиқиш, биологик фаол моддаларни тўлиқ ажралиб чиқиш йўллари излаш, ушбу экстрактлар асосида биологик фаол кўшимчаларни ва дори воситаларни яратиш, уларнинг турғунлигини аниқлашни тақозо этмоқда.

Республикамизда маҳаллий доривор ўсимликлардан куруқ экстрактларни олиш ва улар асосида биологик фаол кўшимчаларни ишлаб чиқаришни йўлга қўйган ҳолда юқори самарадорликка эга ва иқтисодий жиҳатдан қулай БФҚ лар ассортиментини кенгайтиришга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, маҳаллий фармацевтика корхоналарини иш фаолиятини янада жадаллаштириш, безарар, импорт ўрнини босувчи биологик фаол кўшимчалар таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968 «Ўзбекистон Республикасида халқ табobati соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий

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

ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Диссертация изланишларида қўлланилган тиканли қовул ўсимлигини фармакогностик ўрганиш, таркибидаги биологик фаол моддаларни аниқлаш, ўсимликдан мой олишда Х.Х.Холматов, М.Усуббоев, Х.М.Комилов, А.Қ.Саидвалиев, Г.Қ.Рахимоваларнинг илмий ишлари алоҳида ўрин тутмоқда.

Дунё миқёсида тиканли қовул ўсимлиги таркибидаги биологик фаол моддаларни ўрганиш бўйича тадқиқотлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: Tlili N., Ramezani Z., Zhou H.F., Inocencio C., Khaldi A., Keyghobadi H., Aghel N. Lu J., Xin H., Zhuang C.L., Yang F., Zhang L.L., Munné-Bosch S., Патсаев А.К., Дауренбеков К.Н., Кадрушев А.В., Давлатова М.С. ва Кароматов И.Ж.

Мазкур диссертация ишида тиканли қовул ер устки қисмидан қуруқ экстракт олишда омилларни таъсирини ўрганиш, ушбу қуруқ экстракт асосида капсула шаклидаги БФҚ технологиясини ишлаб чиқиш ва сифат меъёрларини аниқлаш, фармакологик хоссалари ва безарарлигини ўрганиш, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш бўйича илмий тадқиқотлар бугунги кунгача олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг “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 маҳаллий тиканли қовул (*Capparis spinosa* L.) ўсимлиги барги ва гулидан қуруқ экстракт олиш ҳамда капсула шаклидаги БФҚ таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тиканли қовул барги ва гулидан қуруқ экстракт таркибига БФМ ларни ажралиб чиқишига таъсир этувчи омилларни ўрганиш: хомашёнинг майдалик даражаси, экстрагент тури ва концентрацияси, экстракт олиш усули, хомашё ва экстрагент нисбати. Олинган натижалар асосида қуруқ экстракт технологиясини ишлаб чиқиш;

тиканли қовул ўсимлигидан олинган қуруқ экстракт таркибидаги аминокислотлар ҳамда элемент таркибини ўрганиш;

олинган қуруқ экстрактнинг сифат кўрсаткичлари ҳамда полифенол бирикмалар ва аскорбин кислота миқдорини аниқлаш;

олинган куруқ экстрактнинг технологик хоссаларини ўрганиш натижасида капсула шаклидаги БФҚ таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш;

тиканли қовул ўсимлигидан олинган куруқ экстрактни сақлаган БФҚ нинг сифат меъёрларини белгилаш;

тиканли қовул куруқ экстракти ҳамда унинг асосида олинган БФҚ нинг яроқлилик муддатини турли қадоқлов материалларда ўрганиш;

тиканли қовул куруқ экстрактини сақлаган капсулалар шаклидаги БФҚ маҳаллий фармацевтик корхонада ишлаб чиқарилишини йўлга қўйиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тиканли қовул ўсимлигининг ер устки қисми ҳамда таркибидаги биологик фаол моддалар қўлланилган.

Тадқиқотнинг предмети тиканли қовул ўсимлигининг барги ва гулидан куруқ экстракт олиш ва капсула шаклидаги БФҚ ишлаб чиқиш, уларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларни аниқлаш, яроқлилик муддатини белгилаш ҳамда тегишли меъёрий хужжатларни тайёрлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишини бажаришда замонавий технологик, физикавий (гравиметрик), физик-кимёвий (ЮССХ-МС), усуллардан ва замонавий компьютер дастурлардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор маҳаллий доривор ўсимлик – тиканли қовул баргидан биологик фаол моддалар мажмуасини сақловчи гепатопротектор таъсирга эга куруқ экстракт технологияси ишлаб чиқилган;

куруқ экстрактнинг аминокислота ва элемент таркиби аниқланган;

илк бор тиканли қовул ўсимлиги куруқ экстракти асосида капсула шаклидаги БФҚ нинг илмий асосланган таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

тиканли қовул ўсимлиги куруқ экстракти, ундан олинган БФҚ нинг сифат меъёрлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тиканли қовул ўсимлиги куруқ экстракти, ундан олинган капсула шаклидаги БФҚ нинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатлари белгиланган;

тиканли қовул куруқ экстрактини сақлаган капсулаларга тажриба-саноат регламентлари ва тегишли меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий доривор ўсимлик хомашёси тиканли қовул ер устки қисмидан гепатопротектор таъсирга эга куруқ экстракт олишнинг мўътадил усулини ишлаб чиқиш ва у асосда БФҚ таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тиканли қовул қуруқ экстрактини сақловчи капсула шаклдаги биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш технологияси бўйича “MARJON GLOBAL” МЧЖ билан ҳамкорликда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган бўлиб, импорт ўрнини босувчи БФҚлар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тиканли қовул (*Sarrasis spinosa* L.) қуруқ экстракти ва капсула шаклидаги БФҚ технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

олинган қуруқ экстрактга Техник шартлар «Узстандарт» агентлиги томонидан (Ts 25404342-008:2019) ва Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 25404342-008:2019). Натижада гепатопротектор хусусиятига эга биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган;

тиканли қовул ўсимлиги қуруқ экстрактига ишлаб чиқариш технологияси бўйича тажриба-саноат регламенти (ОПР – 04156-224538-2019) «MARJON GLOBAL» МЧЖ маҳаллий фармацевтик корхонаси билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган. Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида гепатопротектор хусусиятга эга биологик фаол қўшимча учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган;

тиканли қовул қуруқ экстракти учун специфик фармакологик фаоллиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада гепатопротектор хусусиятли ишончли фаолликга эга ва безарар воситани ишлаб чиқариш имконини берган.

Тақиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация иши бўйича жами 10 илмий иш чоп этилган, шулардан Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 6 таси республикада ва 1 та хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 102 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига 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 **“Доривор ўсимликлар биологик фаол қўшимча манбаси сифатида”** деб номланган биринчи бобида доривор ўсимликларни ҳалқ табобатида ва илмий тиббиётда ишлатилиши, улардан олинган препаратларнинг синтетик воситаларга нисбатан афзаллиги, биологик фаол қўшимчалар тушунчаси, уларнинг тарихи ва бугунги кундаги ҳолати, инсон саломатлигини сақлашда ва тиклашда аҳамияти кўрсатилган. Шу билан бирга капсулаларнинг дори шакли сифатида афзалликлари, замонавий фармацевтика саноатида тутган ўрни, бугунги кунда капсула шаклида ишлаб чиқарилаётган дори препаратлари бўйича олиб борилаётган изланишлар бўйича адабиётлар шарҳи келтирилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқотларда қўлланилган ўсимлик хомашёси ва ёрдамчи моддалар”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотлар учун танланган хомашё, унинг кимёвий таркиби, тиббиётда қўлланилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Ушбу хомашёдан қуруқ экстракт ва капсула шаклини ишлаб чиқишда қўлланилган ёрдамчи моддалар тавсифи, физик-кимёвий кўрсаткичлари баён қилинган.

Диссертациянинг **“Тиканли қовул ўсимлигидан қуруқ экстракт олиш бўйича тадқиқотлар”** деб номланган учинчи бобида объект сифатида танлаб олинган тиканли қовул барги ва гулидан турли омилларни таъсирини ўрганган ҳолда қуруқ экстракт олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва унинг сифатини баҳолашга бағишланган.

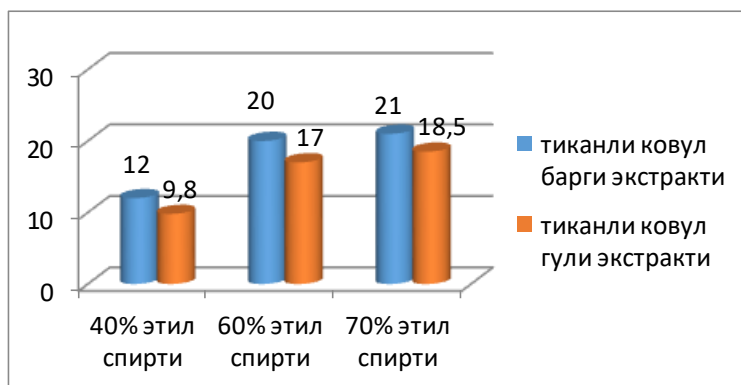
Қуруқ экстракт олиш учун тиканли қовул барги ва гули 5-6 мм оралиғида майдаланилди. Этил спирти 40, 60 ва 70% ли қилиб суюлтирилди. Суяқ экстракт перколяция усулида олинди, экстрагент буғлатилди ва экстракт 5% намлик қолгунга қадар қуруттилди. Ҳосил бўлган қуруқ экстракт унуми аниқланди.

Олинган натижалар 1-расмда келтирилган. Натижаларга асосан кейинги изланишларда 70% этил спиртидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ деб топдик.

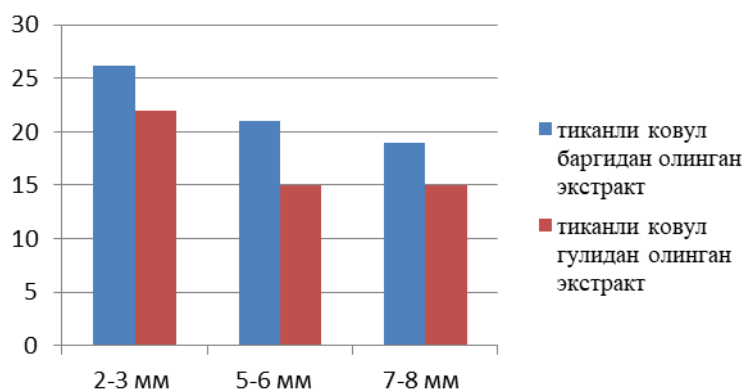
Изланишларнинг кейинги босқичида яна бир омил – хомашёни майдалиқ даражаси кўриб чиқилди. Бунинг учун тиканли қовул ўсимлигининг барги ва гулининг хомашёси қуйидаги ўлчамларда майдаланди: 2-3 мм, 5-6 мм, 7-8 мм. Экстракт олишда перколяция усулидан ва 70% этил спирти қўлланилди. Олинган натижалар 2-расмда келтирилган.

Ушбу диаграммадан кўриниш мумкинки, хомашёнинг оптимал майдалиқ даражаси 2-3 мм, яъни айнан шу майдалиқдаги хомашёдан олинган қуруқ экстракт унуми максимал бўлди.

Яна бир аниқланган омил – бу экстрактни олиш усули. Бунда перколяция ва реперколяция усуллари қўлланилди. Перколяция ва реперколяция усуллари қўлланилганда қуруқ экстракт унуми аниқланди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.



1-расм. Турли концентрацияли этил спиртидан фойдаланилганда қуруқ экстрактнинг унуми



2-расм. Қуруқ экстракт олишда маҳсулотнинг майдалик даражасини унинг унумига таъсири

1-жадвал

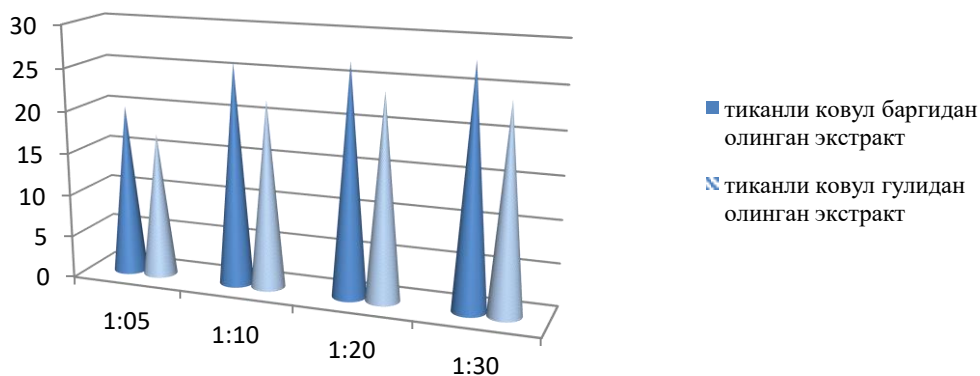
Тиканли қовул хомашёсидан перколяция ва реперколяция усули билан олинган қуруқ экстрактларнинг унуми

№	Экстракт олиш усули	Қуруқ экстракт унуми
1	Перколяция усули	26,2
2	Реперколяция усули	26,6

Олинган натижаларга асосан иккала усулдан фойдаланилганда қуруқ экстракт унуми деярли фарқ қилмади (26,2% ва 26,6%). Шу сабабли вақтни тежаш мақсадида кейинги изланишларни перколяция усулида олиб бориш тавсия қилинди.

Ўсимлик хомашёларидан биологик фаол моддаларни ажралиб чиқишига таъсир кўрсатувчи яна бир омил – хомашё ва экстрагент нисбати. Ушбу нисбатни танлаб олиш учун майдалиги 2-3 мм бўлган тиканли қовул хомашёси ва 70% этил спиртидан 1:5, 1:10, 1:20 ва 1:30 қуруқ экстракт олинди. Натижалар 3-расмда келтирилган, уларга асосан хомашё ва экстрагент нисбатини 1:10 га тенг олишга қарор қилинди.

Тажириба йўли билан хомашёнинг майдалик даражаси 2-3 мм ни ташкил қилиши аниқланди. Экстрагент сифатида 70% ли этил спирти танланиб, хомашё ва экстрагентнинг бир-бирига энг мўътадил нисбати 1:10 деб белгиланди. Тадқиқотлар давомида тиканли қовул ўсимлиги барги ва гулидан қуруқ экстрактлар олиш учун оптимал усул – перколяция усули танланди.



Расм 3. Тиканли қовул хомашёси ва экстрагент нисбатини қуруқ экстракт унумига таъсири

Кейинги изланишларда қуруқ экстрактлар таркибидаги макро – ва микроэлементларни аниқлаш тажрибалари навбати билан ISP “Agilent Technologies” (АҚШ, Series Sr № 7500) масс-спектрометрида олиб борилди.

Тиканли қовул ўсимлигининг барги ва гулидан олинган қуруқ экстрактларда 61 хил элементлар борлиги аниқланди. Шу ўринда таъкидлаш жоизки экстрактлар таркибида К, Mg, Cu, В, Fe, Са, Na, Zn, P каби биометалларнинг миқдори етарли даражада юқори бўлиши, унинг шифобахшлик хусусиятини ошириб, организмдаги биокимёвий жараёнларни яхшилайди.

Келтирилган натижаларга асосан тиканли қовул баргидан олинган қуруқ экстракт гулидан олинган қуруқ экстрактга нисбатан элементларга анча бойлиги кузатилди. Шу сабабли кейинги изланишлар учун ушбу ўсимликнинг баргидан олинган қуруқ экстракт мақсадга мувофиқ деб топилди.

Тадқиқотларнинг навбатдаги босқичида тиканли қовулнинг қуритилган барглари ва қуруқ экстрактининг аминокислотали таркибини қиёсий таҳлили ўтказилди.

Тиканли қовулнинг қурутилган баргларини сувли экстракти оқсил ва пептидларни чўкма ҳолига тушириш мақсадида центрифугирланди. Бунинг учун 1 мл синов намунасига 1 мл (аниқ ҳажм) 20% триклоацетик кислота (ТСАА) қўшилди. 10 дақиқадан сўнг, чўкма 15 дақиқа давомида 8000 айланма/соат тезликда центрифуга ёрдамида ажратилди. 0,1 мл дан юқори чўкма ажратилиб, музлатиб қуритилди.

Қуритилган баргларнинг ва тиканли қовулдан олинган қуруқ экстрактининг аминокислоталар таркибини ўрганиш натижалари 2-жадвалда келтирилган.

Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, аниқланган намуналарда аминокислоталар таркиби 20 тадан иборат бўлиб, улардан еттитаси юлдузча билан белгиланган бўлиб, улар алмашмайдиган. Аниқланган аминокислоталар орасида миқдорий жиҳатдан глицин (4,32 мг/г; 7,82 мг/г), аспарагин (4,38 мг/г; 7,68 мг/г), глутамин (3,68 мг/г; 3,05 мг/г), аланин

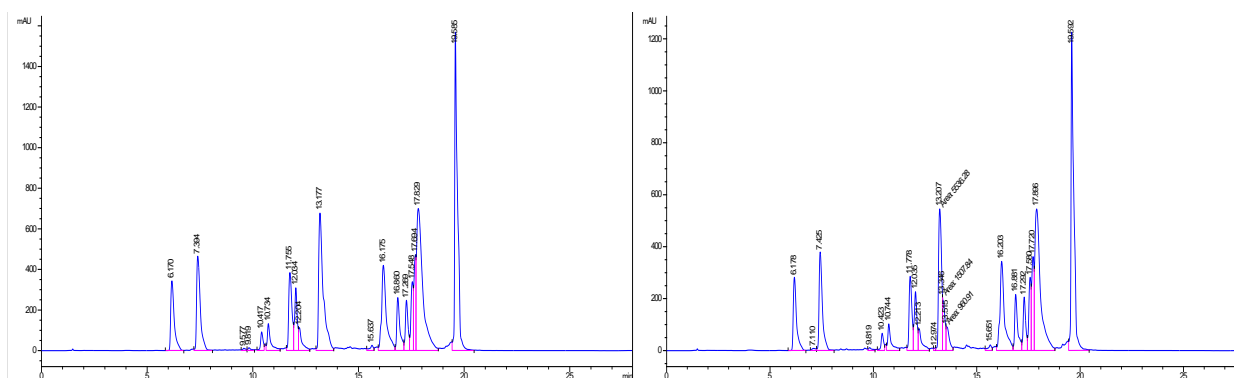
(1.28 мг/г; 2,05 мг/г) устунлик қилади. Шунингдек, таъкидлаш керакки, ушбу намуналар муҳим аминокислоталар сони бўйича мақбул мувозанатли таркибга эга.

2-жадвал

Тиканли қовул баргининг ва баргидан олинган қуруқ экстрактивнинг аминокислотали таркиби

Аминокислоталар номи	Концентрацияси, мг/гр		Аминокислоталар номи	Концентрацияси, мг/гр	
	Барг	Қуруқ экстракт		Барг	Қуруқ экстракт
Аспарагин кислотаси	0,822302	1,049256	Пролин	0,978775	1,953208
Глутамин кислотаси	0,362044	1,524088	Тирозин	3,941037	0,980029
Серин	0,5659	1,443295	Валин*	0,942299	0,708026
Глицин	4,321006	7,820435	Метионин*	0,31428	0,648869
Аспарагин	4,387893	7,681038	Изолейцин*	1,001089	1,900718
Глутамин	2,691501	3,05225	Лейцин *	0,966507	1,636364
Цистеин	0,546603	3,684834	Гистидин	0,398674	0,933712
Треонин*	0,39731	0,612697	Триптофан	0,285485	0,69684
Аргинин	0,090416	0,149133	Фенилаланин*	0,21998	0,46115
Аланин	1,288959	2,052061	Лизин*	0,112054	0,396664
Жами:	Барг бўйича - 24,63411			Экстракт бўйича – 39,38467	

Аниқланган моддалар орасида моноаминомонокарбоксиллик кислоталар диаминодикарбоксил ва гетероциклик кислоталарга нисбатан устунлик қилди (4-расм).



4-расм. Тиканли қовул барги ва уни қуруқ экстрактивнинг аминокислоталар таркиби хроматограммаси

Ўрганилган қуруқ барглarning намуналари, шунингдек, тиканли қовул барглarning қуруқ экстракти 7 та алмашмайдиган ва 13 та алмашадиган аминокислоталардан иборат. Шунингдек, таъкидлаш керакки, иккала намунада ҳам

муҳим аминокислоталар таркиби жиҳатидан мақбул мувозанатли таркиб мавжуд, аммо уларнинг миқдорий таркиби жиҳатидан қуруқ экстракти кўпроқ тўйинган. Миқдор жиҳатдан тиканли қовулнинг қуритилган баргларида аминокислотали таркиби қуруқ экстракт олдида камроқ миқдорда бўлди.

Ушбу қуруқ экстракт XI ДФ талабларига биноан қуйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланди: ташқи кўриниши, чинлиги, намлик миқдори, оғир металллар, микробиологик тозаллиги, биологик фаол моддалар миқдори.

Миқдорий таҳлил полифеноллар йиғиндиси ҳамда аскорбин кислота бўйича олиб борилди. Бунда фенол компонентлар ЮССХ-МС усулида, аскорбин кислота - титрлаш усулида аниқланди. Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Тиканли қовул ўсимлиги баргидан олинган қуруқ экстрактнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

Аниқланган кўрсаткичлар	МҲ бўйича меъёри	Олинган натижалар	Аниқлаш усуллари
Ташқи кўриниши	ўзига хос хидли, нордонроқ ўзига хос таъмили гигроскопик жигарранг яшил кукун	мос	Органолептик
Чинлиги: 1. Полифенол бирикмалар 2. Аскорбин кислотаси	1. 0,1 г қуруқ экстракт 25 мл ли ўлчов колбага солинади. 10 мл тозаланган сув қўшилади, аралаштирилади. Ва тозаланган сув билан белгисигача етказилиб, филтр қоғоз орқали филтрланади (ГОСТ (120226-76). 2 мл филтратга 5% темир (III) хлориднинг спиртли эритмасидан 5-6 томчи қўшилади; эритма яшил рангга бўялиши лозим. 2. Қуруқ экстрактдан 0,1 г тортиб олинади ва 25 мл ли ўлчов колбасига солинади, устига 10 мл 40% спирт қўшилади, аралаштирилади ва белгисигача етказилади. Ушбу эритманинг 5 мл га 0,015% натрий 2,6-дихлорфенолиндофенолят қўшилганда унинг ранги йўқолиши керак.	Қониқарли	Полифенол бирикмалари ва аскорбин кислотасига сифат реакциялар
Намлиги,%	5% дан ошмаслиги керак	4,93	XI ДФ 2-нашр 160 б.
Оғир металллар,%	0,01% дан ошмаслиги керак	0,01%дан кам	XI ДФ 2-нашр 165 б.
Микробиологик тозаллиги	1 г қуруқ экстрактда аэроб бактерияларнинг умумий миқдори 10^4 , замбуруғларнинг умумий миқдори 10^5 , Escherichia coli 10^2 кўп бўлмаслиги лозим.	МҲ талабларига жавоб беради	XI ДФ 2-нашр ва 2-сонли ўзгариш, 4А категория
Полифенол бирикмалар миқдори, %	12% дан кам бўлмаслиги керак	16,42%	ЮССХ-МС усули
Аскорбин кислотаси миқдори, %	0,3% дан кам бўлмаслиги керак	0,398%	Титриметрия усули

Натижаларга асосан тиканли қовул баргидан олинган қуруқ экстракт стандартланган кўрсаткичлари бўйича талаб даражасида эканлиги аниқланди.

Диссертациянинг “**Тиканли қовул экстракти асосида капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча технологиясини яратиш**” деб номланган тўртинчи бобида тиканли қовул баргидан олинган қуруқ экстрактнинг технологик хоссаларини ўрганиш, капсула таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда ушбу капсулаларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини аниқлаш бўйича маълумотлар келтирилган.

Қуруқ экстрактнинг технологик кўрсаткичлари сифатида фракцион таркиб, сочилма зичлик, сочилувчанлик, табиий оғиш бурчаги, зичланиш коэффициенти, прессланувчанлик ва қолдиқ намлик аниқланди. Ҳар бир кўрсаткич 3 мартаба аниқланди ва олинган натижаларнинг ўртачаси 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

Тиканли қовул баргидан олинган қуруқ экстрактнинг технологик хоссаларини аниқлаш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
Социлувчанлик	10^{-3} кг/с	1,37±0,14
Социлувчан зичлик	кг/м ³	467,1±22,7
Табиий оғиш бурчаги	градус	60±5
Зичланиш коэффициенти		1,33±0,09
Прессланувчанлик	Н	55±6
Қолдиқ намлик	%	4,93 ±0,06

Олиб борилган изланишлар натижасида тиканли қовул баргидан олинган қуруқ экстракт салбий технологик хоссаларга эга эканлиги аниқланди ва ушбу субстанциядан қаттиқ дори турини яратиш учун унга ёрдамчи моддалар қўшиш кераклиги исботланди.

Капсула шаклини яратишда асосий таъсир этувчи модда сифатида тиканли қовул баргидан олинган қуруқ экстрактнинг терапевтик дозаси фармакологлар тавсиясига биноан 400 мг деб белгиланди. Капсула шаклини яратиш учун ёрдамчи моддалардан фойдаланиб, нам дондорлаш усулида масса тайёрлаш белгиланди. Тўлдирувчи модда сифатида микрокристаллик целлюлоза, лактоза, картошка крахмали, кальций карбонат ишлатилди. Боғловчи моддалар сифатида эса – турли концентрацияли этил спирти ва крахмал клейстери ҳамда тозаланган сувдан фойдаланилди. Ушбу ёрдамчи моддалардан фойдаланиб 10 дан ортиқ таркиблар тайёрланди ва улардан ижобий кўрсаткичларга эга бўлган 6 та таркиб 5-жадвалда келтирилди.

Қўйилган мақсадга эришиш учун ушбу аралашмалардан гранулалар тайёрланди ва уларнинг технологик ҳамда физик-механик хоссалари аниқланди. Кўрсаткичлар сифатида фракцион таркиб, сочилма зичлик, сочилувчанлик, табиий оғиш бурчаги, парчаланиш, ишқаланишга бўлган

қаттиқлик ва қолдиқ намлик аниқланди. Ушбу кўрсаткичлар меъёрий ҳужжатлар ва адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида аниқланди. Ҳар бир кўрсаткич бўйича 3 та натижа олинди ва уларнинг ўртачаси 5-жадвалда келтирилди.

5-жадвал

Тиканли қовул барги қуруқ экстракти гранулаларининг кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

№	Таркиблар	Массаларнинг аниқланган кўрсаткичлари					
		сочилувчанлик, 10^{-3} кг/с	сочилма зичлик, кг/м ³	табiiй оғиш бурчаги, градус	парчала-ниши, дақ	ишқала-нишга бўлган қаттиқлик, %	қолдиқ намлик, %
1	тиканли қовул барги қур.экстр. лактоза 60% этил спирти	3,64	342	52	4,50	94,80	2,2
2	тиканли қовул барги қур.экстр. микрокристаллик целлюлоза 5% крахмал клейстери	6,42	706	37	7,20	99,12	2,4
3	тиканли қовул барги қур.экстр. кальция карбонат тозаланган сув	4,88	664	46	6,28	96,11	2,5
4	тиканли қовул барги қур.экстр. микрокристаллическая целлюлоза 40% этил спирти	5,34	651	42	7,45	98,93	2,4
5	тиканли қовул барги қур.экстр. сахароза 60% этил спирти	3,08	361	55	9,14	99,15	2,9
6	тиканли қовул барги қур.экстр. магний карбонат асосли 3% крахмал клейстери	4,73	492	35	6,05	97,42	2,5

5-жадвалда келтирилган натижаларга асосан гранулаларнинг парчаланиши меъёрий ҳужжатларда белгиланган 15 дақиқадан ошмади, яъни 4,50дан 9,14 гача бўлди. Бунда тўлдирувчи сифатида лактозадан ҳамда боғловчи модда сифатида 60% этил спиртидан фойдаланиб тайёрланган гранулалар энг кичик кўрсаткичга, энг катта кўрсаткичга эса сахароза ва 60% этил спирти ишлатилган таркиб эга бўлди.

Капсуланадиган массанинг асосий технологик кўрсаткичларидан бири – бу сочилувчанлик. Тайёрланган таркибларнинг сочилувчанлиги аниқланганда қуйидаги натижалар олинди: тўлдирувчи сифатида лактоза ва сахарозадан фойдаланилганда ушбу кўрсаткич энг паст кўрсаткич бўлди ва у $3,64 \cdot 10^{-3}$ кг/с ҳамда $3,08 \cdot 10^{-3}$ кг/с тенг бўлди. Таркибларда кальций ва магний карбонат қўлланилганда, массанинг сочилувчанлиги $4,88 \cdot 10^{-3}$ кг/с ва $4,73 \cdot 10^{-3}$ кг/с кўрсаткичларга эга бўлди. Ёрдамчи модда сифатида

микрoкpисталлик целлюлозадан фойдаланилганда энг юқори кўрсаткичларга эришилди ($6,42 \cdot 10^{-3}$ кг/с ва $5,34 \cdot 10^{-3}$ кг/с).

Сочилма зичлик каби кўрсаткич № 2,3 ва 4 сонли таркибларда юқори бўлди ҳамда 706 кг/м^3 , 664 кг/м^3 , 651 кг/м^3 тенг бўлди. № 1,5 ва 6 таркибларда эса анча паст кўрстакичларни намоён қилди.

Микрoкpисталлик целлюлоза, кальций ва магний карбонатдан фойдаланган таркибларда табиий оғиш бурчаги ижобий бўлди (№2,3,4 ва 6), лактоза ва сахароза қўлланилган таркибларда эса (№1 ва 5) - 50 градусдан юқори.

Ишқаланишга бўлган қаттиқлик каби кўрсаткич меъёрий ҳужжатларда келтирилган талабларга асосан 97% кам бўлмаслиги керак. Таҳлил қилинган таркиблардан №1 ва 3 таркиблар ушбу кўрсаткич бўйича талабларга жавоб бермади (94, 80% ва 96,11%). Қолган таркибларда 97% кам бўлмади.

Қолдиқ намлик кўрсаткичи барча таркибларда белгиланган 5% ошмади, яъни 2,2-2,9% оралиғида эканлиги аниқланди.

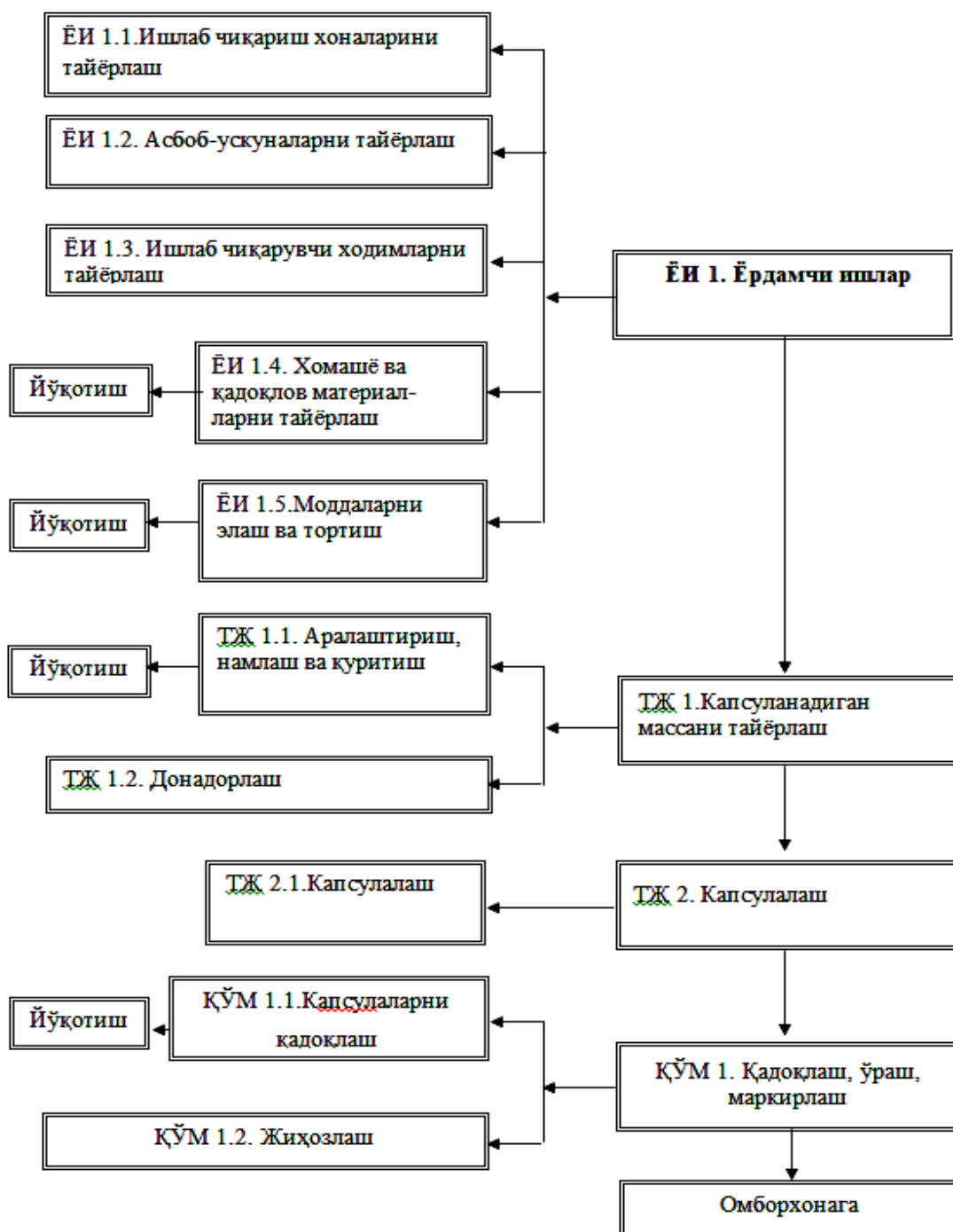
Олинган натижаларга асосан, 1- ва 3- таркиблар кейинги изланишлардан чиқариб ташланди. Қолган 4 та таркиб ичида энг юқори сочилувчанлик кўрсаткичга эга бўлгани, яъни тўлдирувчи сифатида микрoкpисталлик целлюлоза, боғловчи модда сифатида – 5% крахмал клейстери қўлланилган таркиб танлаб олинди.

Тиканли қовул барги куруқ экстракти асосида капсула шаклини яратиш технологияси қуйидагилардан иборат: олдиндан майдаланган ва тешиклар диаметри 150 мкм бўлган элакдан эланган куруқ экстракт ва микрoкpисталлик целлюлоза аралаштирилди ва 5% крахмал клейстери билан бир хил масса хосил бўлгунча намланди. Ҳосил бўлган аралашма $40-50^{\circ}\text{C}$ хароратда қуритилди ва донадорланди. Сўнг оптимал намлик қолгунча яна қуритилди. Ушбу масса 00 размерли капсулаларга жойлаштирилди. Технологик жараён чизмаси 5-расмда келтирилди.

Шундай қилиб капсуланадиган массанинг технологик ва физик-механик кўрсаткичларини аниқлаш йўли билан тиканли қовул барги куруқ экстрактининг биологик фаол қўшимчасини капсула шаклида ишлаб чиқиш учун таркиби ва технологияси яратилди.

Маълумки ишлаб чиқиладиган дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалар сифат кўрсаткичлари бўйича меъёрий ҳужжатлар талабларига жавоб бериши керак. Таҳлил қилинадиган капсулаларнинг сифат кўрсаткичлари ДФ XI да келтирилган “Капсулалар” умумий мақоласига асосан олиб борилди. Бунда қуйидаги сифат кўрсаткичлар аниқланди:

ташқи кўриниши, чинлиги, капсула ва капсула ичидаги массанинг ўртача оғирлиги, ҳамда ушбу кўрсаткичлардан четланиш, парчаланиши, микробиологик тозаллиги, биологик фаол моддалар миқдори. Ушбу капсулаларнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари б-жадвалда келтирилган.



5-расм. Тиканли қовул барги қуруқ экстрактдан капсула ишлаб чиқиш технологияси

Текширилаётган капсулалардаги биологик фаол моддалар сифатида қуруқ экстракт каби полифенол бирикмалари ва аскорбин кислота миқдори аниқланди. Олинган натижалар ва уларнинг метрологик тавсифи 7-жадвалда келтирилган. Бунда келтирилган натижаларга асосан, полифенол бирикмалар ўртача 98,36% ни, аскорбин кислота эса – 99,02 % ни ташкил қилди.

Олиб борилган изланишларга асосан тиканли қовул баргидан олинган қуруқ экстрактни сақлаган капсулалар сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича ДФ XI ва бошқа меъёрий ҳужжатлар талабларига мос келади.

Тиканли қовул қурук экстрактини сақлаган капсулаларнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

Аниқланган кўрсаткич	МХ бўйича талаблар	Таҳлил натижалари
Ташқи кўриниши	Оқ рангли 00 размерли капсулалар, капсулаланган масса қўнғир-яшил рангда	мос
Чинлиги	1. 0,5 г капсулаланган масса 25 мл ли ўлчов колбага солинади. 10 мл тозаланган сув кўшилади, аралаштирилади. Ва тозаланган сув билан белгисигача етказилиб, филтр қоғоз орқали филтрланади (ГОСТ (120226-76). 2 мл филтратга 5% темир (III) хлориднинг спиртли эритмасидан 5-6 томчи кўшилади; эритма яшил ранга бўялиши керак.	мос
	2. 0.5 г капсулаланган масса тортиб олинди ва 25 мл ли ўлчов колбасига солинди, устига 10 мл 40% спирт кўшилди, аралаштирилди ва белгисигача ўтказилди. Ушбу эритманинг 5 мл га 0,015% натрий 2,6-дихлорфенолиндофенолят кўшилганда унинг ранги йўқолиши керак	мос
Капсуланинг ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, г± %	0,495-0,605 ±10,0%	0,531 г ±0,76%
Капсулаланган массанинг ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, г± %	0,396-0,484 (±10,0%)	0,406 г ±0,38%
Парчаланиши	Капсулалар 20 дақиқа ичида парчаланиб кетиши керак	14 дақ 20 сония
Микробиологик тозаллиги	1 г препаратда аэроб бактерияларнинг умумий сони 10^4 дан, замбуруғлар 200дан, энтеробактериялар ва бошқа грамманфий бактериялар 100 дан ошмаслиги керак, <i>Escherichia coli</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> , <i>Staph. Aureus</i> бўлмаслиги керак. 10 г препаратда <i>Salmonella</i> бўлмаслиги керак.	мос

Тиканли қовул экстрактини сақлаган капсулалар таркибидаги полифенол бирикмалар ва аскорбин кислотасини аниқлаш натижалари

Биологик фаол модданинг аниқланган миқдори, 1 гр да		Метрологик тавсифи
мг	%	
Полифенол бирикмалар		
162,2	98,8	$X_{cp}=98,36$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S^2=3,88$ $S=1,97$ $S_x=0,88$ $e_{cp}=2,49\%$
158,7	96,7	
165,3	100,7	
157,6	96,0	
163,6	99,6	
Аскорбин кислотаси		
3,88	97,5	$X_{cp}=99,02$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S^2=4,46$ $S=2,11$ $S_x=0,94$ $e_{cp}=2,65\%$
4,02	101,0	
3,91	98,3	
3,85	96,8	
4,04	101,5	

Диссертациянинг “Тиканли қовул ўсимлигидан олинган қуруқ экстракт ва унинг асосидаги капсулаларнинг яроқлилик муддатини ўрганиш” деб номланган V бобида танлаб олинган ўсимликдан олинган қуруқ экстрактнинг ва унинг асосидаги капсула шаклида биологик фаол қўшимчанинг яроқлилик муддатини аниқлаш натижалари келтирилган.

Қуруқ экстрактнинг сақланиш муддати табиий усулда икки хил идишларда аниқланди. Бунда қуйидаги кўрсаткичлар текширилди: ташқи кўриниши, чинлиги, намлик миқдори, микробиологик тозаллиги, оғир металллар, полифенол бирикмалар ва аскорбин кислотаси миқдори. Олинган натижаларга асосан қуруқ экстрактнинг яроқлилик муддати 2,5 йил деб белгиланди.

Қуруқ экстракт асосида олинган капсула шаклидаги биологик фаол қўшимчани сақланиш муддати уч хил қадоқлов идишларда табиий усулда ўрганилди. Сифат ва миқдор кўрсаткичларидан ташқи кўриниши, чинлиги, капсуланинг ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, капсуланадиган массанинг ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, парчаланиши, микробиологик тозаллиги, полифенол бирикмалар ва аскорбин кислота миқдори текширилди. Олинган натижаларга асосан капсулаларининг яроқлилик муддати 2,5 йил деб белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор тиканли қовул (*Capparis spinosa* L.) ўсимлигининг баргидан экстракция жараёнига таъсир қилувчи омилларни (экстрагент тури ва концентрацияси, хомашёни майдалик даражаси, экстракция қилиш усули,

- хомашё ва экстрагент нисбати) ўрганган ҳолда қуруқ экстракт олиш технологияси таклиф қилинди.
2. Тиканли қовул ўсимлигидан олинган қуруқ экстрактнинг сифат кўрсаткичлари ва таркибидаги таъсир этувчи моддалар (полифеноллар йиғиндиси, аскорбин кислота) миқдори бўйича сифат меъёрлари белгиланди. Ушбу кўрсаткичлар бўйича қуруқ экстракт меъёрий ҳужжатлар талабларига мослиги белгиланди.
 3. Олинган тиканли қовул қуруқ экстрактдан турли ёрдамчи моддалардан фойдаланган ҳолда капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча таркиби ва технологияси тавсия этилди. Меъёрий ҳужжатлар талабларига биноан стандартлаш ишлари амалга оширилди ва ушбу кўрсаткичлар бўйича таклиф этилаётган капсулалар талабга жавоб бериши белгиланди.
 4. Гепатопротекторлик хусусиятга эга капсула шаклидаги БФҚ технологияси “MARJON GLOBAL” МЧЖда саноат шароитида синовдан ўтказилиб, олинган натижалар асосида тажриба-саноат технологик регламенти тасдиқланди ва ишлаб чиқаришга тавсия этилди.
 5. Ушбу экстрактга Техник шартлар (Ts 25404342-008:2019) «Узстандарт» агентлиги томонидан ва Технологик йўриқнома (ТИ 25404342-008:2019) Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

МАМАТКУЛОВ ЗУХРИДИН УРМОНОВИЧ

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ
ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ КАПЕРСОВ КОЛЮЧИХ (CAPPARIS
SPINOSA L.)**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.PhD/Far28

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научные руководители: **Искандарова Шохиста Фехрузовна**
доктор фармацевтических наук, доцент

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

Каримова Севара Аббасовна
кандидат фармацевтических наук

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер ____). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.
(Реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2019 г.).

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. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, за последние двадцать лет число подверженных различным печеночным патологиям, особенно хроническим заболеваниям, составило более 2 миллиардов человек. Заболевания печени могут быть вызваны различными факторами: вирусными, токсическими, лекарственными, дисметаболическими и др. Профилактика и лечение этих заболеваний, обеспечение населения высокоэффективными, безопасными лекарственными средствами и биологически активными добавками на основе отечественного лекарственного растительного сырья имеет важное значение.

Во всем мире проводятся научные исследования по изучению влияния различных факторов на технологию получения экстрактов из лекарственных растений, разработке биологически активных добавок на их основе и норм качества. В связи с этим необходимо разработать технологию получения экстрактов в различных агрегатных состояниях из отечественных лекарственных растений, провести поиск путей полного извлечения биологически активных веществ, создать биологически активные добавки и лекарственные средства на основе этих экстрактов, определить их стабильность.

В республике достигнуты определенные научные результаты по расширению ассортимента высокоэффективных и выгодных в экономическом аспекте БАД путём налаживания получения сухих экстрактов из отечественных лекарственных растений и разработки на их основе биологически активных добавок. В четвертом направлении Стратегии действий на 2017-2021 года были определены такие важные задачи, как «дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, совершенствование обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений дешевыми и эффективными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»¹. В связи с этим важное значение приобретает дальнейшее развитие деятельности отечественных фармацевтических предприятий, подбор состава и разработка технологии безопасных и импортозамещающих биологически активных добавок.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года «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

¹ 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

отрасли», ПП-3968 от 12 октября 2018 года «О мерах по упорядочению сферы народной медицины», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Особое место занимают научные работы Х.Х.Холматова, М.Усуббоева, Х.М.Комилова, А.К.Саидвалиева, Г.К.Рахимовой по фармакогностическому изучению каперсов колючих, использованных в диссертационном исследовании, определению биологически активных веществ в составе, растения получению растительного масла.

Имеют важность исследования, проводимые по изучению биологически активных веществ в составе каперсов колючих такими учеными, как Tlili N., Ramezani Z., Zhou H.F., Inocencio C., Khaldi A., Keyghobadi H., Aghel N. Lu J., Xin H., Zhuang C.L., Yang F., Zhang L.L., Munné-Bosch S., Патсаев А.К., Дауренбеков К.Н., Кадрушев А.В., Давлатова М.С. и Кароматов И.Ж.

Научные исследования, проведенные в данной диссертационной работе по изучению влияния факторов на получение сухого экстракта из наземной части каперсов колючих, разработке технологии и установлению норм качества БАД в форме капсул на основе данного сухого экстракта, изучению фармакологических свойств и безвредности, предложения по применению в медицинской практике, ранее не проводились.

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

Целью исследования является получение сухого экстракта из листьев и цветков отечественных каперсов колючих (*Capparis spinosa* L.) и разработка состава и технологии БАД в форме капсул.

Задачи исследования:

изучить факторы, влияющие на высвобождение БАВ в сухой экстракт из листьев и цветков каперсов колючих: степень измельченности сырья, вид и концентрация экстрагента, способ получения экстракта, соотношение сырья и экстрагента. На основе полученных результатов разработать технологию получения сухого экстракта;

изучить аминокислотный и элементный состав сухого экстракта, полученного из каперсов колючих;

определить качественные показатели, а также количество полифенольных соединений и аскорбиновой кислоты в полученном сухом экстракте;

на основе результатов изучения технологических показателей полученного сухого экстракта разработать состав и технологию БАД в форме капсул;

установить нормы качества БАД, содержащих сухой экстракт каперсов колючих;

изучить сроки годности сухого экстракта каперсов колючих и БАД, полученных на его основе, в различных упаковочных материалах;

на отечественном фармацевтическом предприятии наладить производство БАД в форме капсул, содержащих сухой экстракт каперсов колючих.

Объектом исследования выбрана надземная часть каперсов колючих и биологически активные вещества в его составе.

Предметом исследования явилось получение сухого экстракта из листьев и цветков каперсов колючих, а также разработка БАД в форме капсул, определение их качественных и количественных показателей, установление сроков годности а также подготовка соответствующих нормативных документов.

Методы исследования. В исследованиях использованы современные технологические, физические (гравиметрические), физико-химические (ВЭЖХ-МС) методы и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработана технология сухого экстракта гепатопротекторного действия, содержащего комплекс биологически активных веществ, из листьев отечественного лекарственного растения – каперсов колючих;

определен аминокислотный и элементный состав сухого экстракта;

впервые на основе сухого экстракта каперсов колючих разработан научно-обоснованный состав и технология БАД форме капсул;

разработаны нормы качества сухого экстракта каперсов колючих и БАД на его основе.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены условия хранения и сроки годности сухого экстракта каперсов колючих и полученных на его основе БАД в форме капсул;

разработан опытно-промышленный регламент и соответствующая нормативная документация на капсулы сухого экстракта каперсов колючих.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных технологических, физико-химических и статистических методов, а также апробацией их в промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке оптимального метода получения сухого экстракта гепатопротекторного

действия из надземной части отечественного лекарственного растительного сырья – каперсов колючих, а также в подборе состава и разработке технологии БАД на его основе.

Практическая значимость результатов исследования служит расширению ассортимента импортозамещающих БАД, путем разработки и утверждения совместно с ООО «MARJON GLOBAL» нормативных документов на технологию производства биологически активной добавки в форме капсул, содержащих сухой экстракт каперсов колючих.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке технологии сухого экстракта каперсов колючих (*Capparis spinosa* L.) и БАД в форме капсул на его основе:

утверждены агентством «Узстандарт» технические условия на полученный сухой экстракт (ТС 25404342-008:2019). Технологическая инструкция по ее производству утверждена Центром Государственного санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (ТИ 25404342-008:2019). В результате предоставлена возможность производства биологически активной добавки гепатопротекторного действия;

совместно с ООО «MARJON GLOBAL» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на технологию производства сухого экстракта каперсов колючих (ОПР – 04156-22453812-2019). Утверждение данного опытно-промышленного регламента предоставило возможность разработки и регистрации в установленном порядке нормативных документов на биологически активную добавку гепатопротекторного действия;

доказана специфическая фармакологическая активность сухого экстракта каперсов колючих (письмо Министерства здравоохранения № 8Н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате предоставлена возможность производства безопасного средства, обладающего достоверной гепатопротекторной активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 3 международных и 1 республиканской научно-практической конференции.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 7 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 6 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 102 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации, названной **«Лекарственные растения как источник биологически активных добавок»**, показано применение лекарственных растений в народной и научной медицине, преимущество препаратов на их основе в сравнении с синтетическими средствами, приведено понятие биологических добавок, история их появления и состояние на сегодняшний день, значимость в сохранении и поддержании здоровья человека. Также приведен литературный обзор по преимуществам капсул как лекарственной формы, месте, занимаемом ими в современной фармацевтической промышленности, лекарственным препаратом, выпускаемым на сегодняшний день в форме капсул.

Во второй главе диссертации, названной **«Растительное сырье, вспомогательные вещества, использованные в исследованиях»** приведены сведения о сырье, выбранном для исследований, его химическом составе, использовании в медицине. Изложены характеристики вспомогательных веществ, примененных при разработке сухого экстракта из данного сырья и капсулированной формы, их физико-химические показатели.

Третья глава диссертации, названная **«Исследования по получению сухого экстракта из каперсов колючих»** посвящена разработке технологии сухого экстракта из листьев и цветков каперсов колючих, выбранных в качестве объекта, на основании изучения влияния различных факторов, а также оценке его качества.

Для получения сухого экстракта листья и цветки каперсов колючих были измельчены до 5-6 мм. Этиловый спирт был разведен до 40, 60 и 70%. Жидкий экстракт получали методом перколяции, экстрагент упаривали и экстракт высушивали до 5%-ной остаточной влажности. В полученном сухом экстракте определяли его выход.

Полученные результаты приведены на рис.1. Согласно полученным результатам, определено, что для дальнейших исследований целесообразно использование 70% этилового спирта.

На следующей стадии исследований было рассмотрено влияние еще одного фактора - это степень измельченности сырья. Для этого листья и цветки каперсов колючих измельчали до следующих размеров: 2-3 мм, 5-6 мм, 7-8 мм. При получении экстракта использовали метод перколяции и 70% этиловый спирт. Полученные результаты приведены на рис.2.

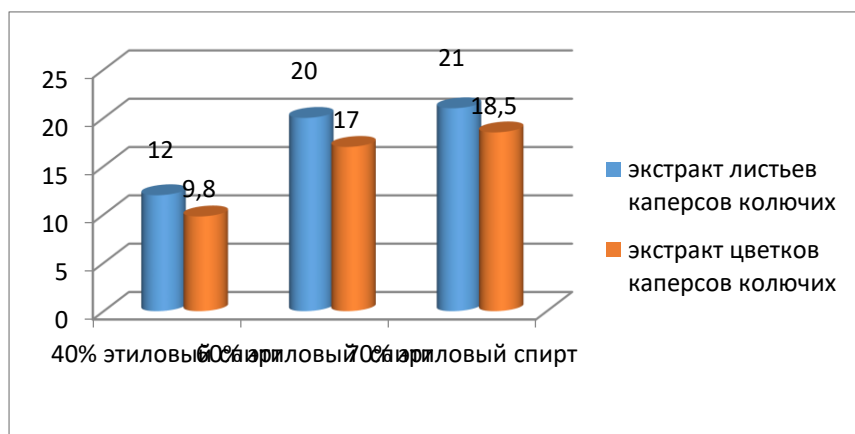


Рис 1. Выход сухого экстракта при применении этилового спирта различной концентрации

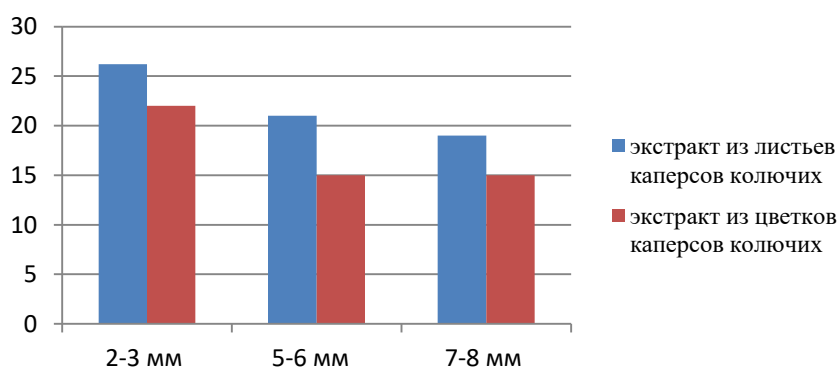


Рис.2. Зависимость выхода сухого экстракта от степени измельченности

Согласно данной диаграмме, оптимальная степень измельченности сырья 2-3 мм, т.е. при данной измельченности наблюдался максимальный выход сухого экстракта.

Еще один определяемый фактор – это метод получения экстракта. При этом применяли метод перколяции и реперколяции. В вытяжках, полученных методом перколяции и реперколяции, определяли выход сухого экстракта. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1.

Выход сухих экстрактов, полученных методом перколяции и реперколяции из сырья каперсов колючих

№	Метод получения экстракта	Выход сухого экстракта
1	Метод перколяции	26,2
2	Метод реперколяции	26,6

Согласно полученным результатам, выход экстракта при применении обоих методов практически не отличался (26,2% и 26,6%). В связи с этим, с целью экономии времени, для дальнейших исследований был выбран метод перколяции.

Еще одним фактором, влияющим на выход сухого экстракта из растительного сырья, является соотношение сырья и экстрагента. Для выбора данного соотношения из сырья каперсов колючих измельченностью 2-3 мм и с 70% использованием этилового спирта были получены сухие экстракты в соотношении 1:5, 1:10, 1:20 и 1:30. Полученные результаты приведены на рис.3.

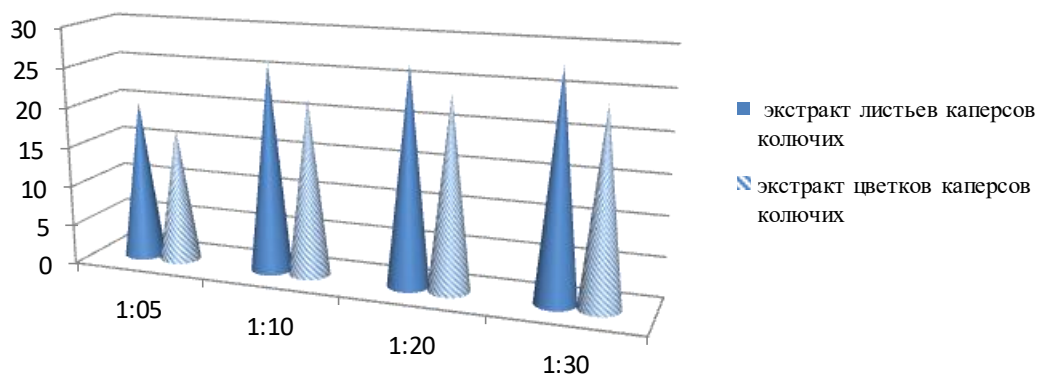


Рис. 3. Влияние соотношения сырья каперсов колючих и экстрагента на выход сухого экстракта.

По полученным результатам, было решено использовать соотношение сырья и экстрагента равное 1:10.

Экспериментальным путем доказано, что измельченность сырья должна составлять 2-3 мм. В качестве экстрагента выбран 70% этиловый спирт, оптимальным соотношением сырья и экстрагента выбрано соотношение 1:10. В ходе экспериментов выбран оптимальный метод получения сухих экстрактов их листьев и цветков каперсов колючих – метод перколяции.

Следующие исследования по определению макро- и микроэлементов в составе сухих экстрактов были проведены с использованием масс-спектрометра ISP “Agilent Technologies” (США, Series Sr № 7500).

В сухих экстрактах, полученных из листьев и цветков каперсов колючих, определено наличие 61 элемента. Необходимо отметить, что высокое содержание в сухих экстрактах таких биометаллов, как К, Mg, Cu, В, Fe, Са, Na, Zn, Р, повышает его лечебные свойства и улучшает биохимические процессы в организме.

Согласно полученным результатам, сухой экстракт, полученный из листьев каперсов колючих, имеет более богатый элементный состав, чем экстракт, полученный из цветков. В связи с этим, было решено в дальнейших исследованиях использовать сухой экстракт, полученный из листьев данного растения.

В очередной серии исследований проведен сравнительный анализ аминокислотного состава высушенных листьев каперсов колючих и его сухого экстракта.

С целью осаждения белков и пептидов из водного экстракта высушенных листьев каперсов колючих, проводили центрифугирование. Для этого к 1 мл испытуемого образца добавляли 1 мл (точный объем) 20% триклоацетической кислоты (ТСАА). Спустя 10 мин, осадок отделяли центрифугированием в течение 15 мин при скорости 8000 об/час. Отделили свыше 0,1 мл осадка, высушили его заморозкой.

Результаты изучения аминокислотного состава высушенных листьев каперсов колючих и полученного сухого экстракта приведены в таблице 2.

Таблица 2

Аминокислотный состав листьев каперсов колючих и полученного на их основе экстракта

Название аминокислот	Концентрация, мг/гр		Название аминокислот	Концентрация, мг/гр	
	Листья	Сухой экстракт		Листья	Сухой экстракт
Аспарагиновая кислота	0,822302	1,049256	Пролин	0,978775	1,953208
Глутаминовая кислота	0,362044	1,524088	Тирозин	3,941037	0,980029
Серин	0,5659	1,443295	Валин*	0,942299	0,708026
Глицин	4,321006	7,820435	Метионин*	0,31428	0,648869
Аспарагин	4,387893	7,681038	Изолейцин*	1,001089	1,900718
Глутамин	2,691501	3,05225	Лейцин *	0,966507	1,636364
Цистеин	0,546603	3,684834	Гистидин	0,398674	0,933712
Треонин*	0,39731	0,612697	Триптофан	0,285485	0,69684
Аргинин	0,090416	0,149133	Фенилаланин*	0,21998	0,46115
Аланин	1,288959	2,052061	Лизин*	0,112054	0,396664
Всего:	В листьях - 24,63411			В экстракте – 39,38467	

Согласно полученным данным, в определяемых образцах обнаружено 20 аминокислот, семь из них, отмеченные звездочкой, являются незаменимыми. Среди выявленных аминокислот в наибольшем количестве представлены глицин (4,32 мг/г; 7,82 мг/г), аспарагин (4,38 мг/г; 7,68 мг/г), глутамин (3,68 мг/г; 3,05 мг/г), аланин (1,28 мг/г; 2,05 мг/г). Необходимо отметить, что данные образцы имеют оптимальный сбалансированный состав по количеству незаменимых аминокислот.

Среди выявленных веществ больше моноаминомонокарбоновых кислот, а диаминодикарбоновых и гетероциклических кислот меньше (рис.4).

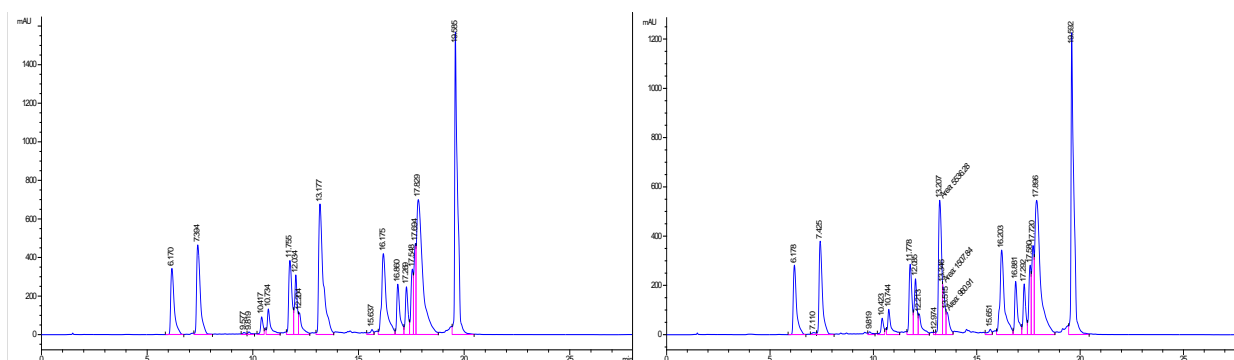


Рис.4. Хроматограммы аминокислотного состава листьев каперсов колючих и сухого экстракта на его основе

Образцы сухих листьев, а также сухой экстракт каперсов колючих содержат 7 незаменимых и 13 заменимых аминокислот. Важно отметить, что оба образца имеют хорошо сбалансированный состав с точки зрения незаменимых аминокислот, но с точки зрения их количественного содержания сухие экстракты являются более насыщенными. Содержание аминокислот в высушенных листьях каперсов колючих было меньше, чем в сухом экстракте.

Была проведена оценка качества полученного сухого экстракта в соответствии с требованиями ГФ XI по следующим показателям: внешний вид, подлинность, содержание влаги, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное содержание БАВ.

Количественный анализ проводился по полифенольным соединениям и аскорбиновой кислоте. При этом фенольные компоненты определяли методом ВЭЖХ-МС, а аскорбиновую кислоту – методом титриметрии. Полученные результаты приведены в таблице 3.

На основании результатов было установлено, что сухой экстракт из листьев каперсов колючих по качеству показателям соответствовал предъявляемым требованиям.

Четвертая глава диссертации, названная **«Создание технологии биологически активной добавки в форме капсул на основе экстракта каперсов колючих»**, содержит сведения по изучению технологических свойств сухого экстракта, полученного из листьев каперсов колючих, подбору состава и разработке технологии капсул, а также определению качественных и количественных характеристик данных капсул.

В качестве технологических показателей сухого экстракта определены фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, коэффициент уплотняемости, прессуемость и остаточная влажность. Каждый показатель определялся трижды и среднее значение приведено в таблице 4.

Проведенные исследования показали, что сухой экстракт из листьев каперсов колючих обладает непозитивными технологическими свойствами, а также доказано, что для разработки из данной субстанции твердых лекарственных форм необходимо добавление к ней вспомогательных веществ. На основании рекомендаций фармакологов терапевтическая доза сухого экстракта из листьев каперсов колючих, являющегося действующим веществом при разработке капсулированной формы, была выбрана равной 400 мг.

Таблица 3.

**Результаты определения качественных показателей сухого экстракта,
полученного из листьев каперсов колючих**

Определяемые показатели	Норма по НД	Полученные результаты	Метод определения
Внешний вид	Коричневато-зеленый гигроскопичный порошок со своеобразным запахом, специфическим кисловатым вкусом	Соот-ет	Органолептический
Подлинность: 1. Полифенольные соединения 2. Аскорбиновая кислота	1. 0,1 г сухого экстракта помещают в мерную колбу на 25 мл. Добавляют 10 мл воды очищенной, перемешивают. Доводят очищенной водой до метки и фильтруют через фильтровальную бумагу (ГОСТ (120226-76). К 2 мл фильтрата добавляют 5-6 капель спиртового раствора 5% железа хлорида (III); раствор должен окраситься в зеленый цвет. 2. Отвешивают 0,1 г сухого экстракта, помещают в мерную колбу на 25 мл, добавляют 10 мл 40% спирта, перемешивают и доводят до метки. При добавлении к данному раствору 5 мл 0,015%ного натрий 2,6-дихлорфенолиндофенолята, он должен обесцветиться.	удовлетворительно	Качественные реакции на полифенольные соединения и аскорбиновую кислоту
Влажность, %	Не более 5%	4,93	ГФ XI 2-том С. 160.
Тяжелые металлы, %	Не более 0,01%	Менее 0,01%	ГФ XI 2-том С. 165.
Микробиологическая чистота	В 1 г сухого экстракта общее число аэробных бактерий не должно превышать 10^4 , общее число грибов не более 10^5 , Escherichia coli не более 10^2 .	Соот-ет требованиям НД	ГФ XI 2-том и изменения №2, категория 4а
Полифенольные соединения, %	Не менее 12%	16,42%	Метод ВЭЖХ-МС
Аскорбиновая кислота, %	Не менее 0,3%	0,398%	Титриметрический метод

Таблица 4.

Результаты определения технологических показателей сухого экстракта, полученного из листьев каперсов колючих

Определяемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты
Сыпучесть	10 ⁻³ кг/с	1,37±0,14
Насыпная плотность	кг/м ³	467,1±22,7
Угол естественного откоса	градус	60±5
Коэффициент уплотняемости		1,33±0,09
Прессуемость	Н	55±6
Остаточная влажность	%	4,93 ±0,06

Для создания капсулированной формы, был использован метод влажного гранулирования с применением вспомогательных веществ. В качестве наполнителей использовались микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, картофельный крахмал, карбонат кальция. А в качестве связующего использовали этиловый спирт и крахмальный клейстер различной концентрации, а также очищенную воду. С использованием этих вспомогательных веществ было приготовлено более 10 композиций, и 6 композиций с положительными технологическими показателями представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Результаты определения показателей гранул сухого экстракта листьев каперсов колючих

№	Составы	Определяемые показатели масс					
		сыпучесть, 10 ⁻³ кг/с	насыпная плотность, кг/м ³	угол естественного откоса, градус	распадаемость, мин	прочность на истирание, %	остаточная влажность %
1	сух. экст. листьев каперсов колючих лактоза 60% этиловый спирт	3,64	342	52	4,50	94,80	2,2
2	сух. экст. листьев каперсов колючих микрокристал. целлюлоза 5% крахм. клейстер	6,42	706	37	7,20	99,12	2,4
3	сух. экст. листьев каперсов колючих кальция карбонат вода очищенная	4,88	664	46	6,28	96,11	2,5
4	сух. экст. листьев каперсов колючих микрокристал. целлюлоза 40% этиловый спирт	5,34	651	42	7,45	98,93	2,4
5	сух. экст. листьев каперсов колючих сахароза 60% этиловый спирт	3,08	361	55	9,14	99,15	2,9
6	сух. экст. листьев каперсов колючих магния карбонат основной 3% крахм. клейстер	4,73	492	35	6,05	97,42	2,5

Для достижения поставленной цели из данных составов готовили гранулы, далее определяли их технологические и физико-механические свойства. В качестве показателей определяли фракционный состав, насыпную плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, распадаемость, прочность на истирание и остаточную влажность. Данные показатели определяли методами, приведенными в нормативной документации и литературе. По каждому показателю получали три значения, среднее значение приведено в таблице 5.

Согласно результатам, приведенным в таблице 5, распадаемость гранул не превысила 15 минут, указанных в нормативных документах, то есть составила от 4,50 до 9,14. При этом гранулы, изготовленные с использованием лактозы в качестве наполнителя и 60% этилового спирта в качестве связующего, имели самый низкий показатель, а самый высокий – у состава с использованием сахарозы и 60% этилового спирта.

Одним из основных технологических параметров капсулируемой массы является сыпучесть. При определении сыпучести масс были получены следующие результаты: при использовании лактозы и сахарозы в качестве наполнителя данный показатель был наименьшим и составил $3,64 \cdot 10^{-3}$ кг/с и $3,08 \cdot 10^{-3}$ кг/с. При введении в состав карбоната кальция и магния, сыпучесть массы составила $4,88 \cdot 10^{-3}$ кг/с и $4,73 \cdot 10^{-3}$ кг/с. Самый высокий показатель был достигнут при использовании в качестве вспомогательного вещества - микрокристаллической целлюлозы ($6,42 \cdot 10^{-3}$ кг/с и $5,34 \cdot 10^{-3}$ кг/с).

Такой показатель как насыпная плотность был высоким в составах №2,3 и 4 и был равен 706 кг/м^3 , 664 кг/м^3 , 651 кг/м^3 . А в составах №1, 5 и 6 показатели были более низкие.

У составах, приготовленных с использованием микрокристаллической целлюлозы, кальция и магния карбоната, угол естественного откоса был положительным (№2,3,4 и 6), а в составах, содержащих лактозу и сахарозу (№1 и 5) – неудовлетворительным, более 50 градусов.

Согласно требованиям нормативной документации такой показатель как прочность на истирание должен быть не менее 97%. Из анализируемых масс составы № 1 и 3 не соответствовали требованиям по данному показателю (94,80% и 96,11%). В остальных составах этот показатель был не менее 97%.

Показатель остаточной влажности во всех составах не превысил регламентируемые 5%, т.е. составил 2,2-2,9%.

Согласно полученным результатам, составы № 1 и 3 были исключены из дальнейших исследований. Из оставшихся 4-х составов был выбран состав с максимальным показателем сыпучести, т.е. состав с применением в качестве наполнителя микрокристаллической целлюлозы и 5% крахмального клейстера - в качестве связующего вещества.

Технология получения капсул на основе сухого экстракта каперсов колючих заключается в следующем: предварительно измельченные и просеянные через сита с диаметром отверстий 150 мкм сухой экстракт и микрокристаллическую целлюлозу перемешивали и увлажняли 5%

крахмальным клейстером до образования однородной массы. Полученную массу сушили при температуре 40-50 °С и гранулировали. Затем снова сушили до достижения оптимального содержания влаги. Эту массу помещали в капсулы размера 00. Схема технологического процесса приведена на рисунке 5.

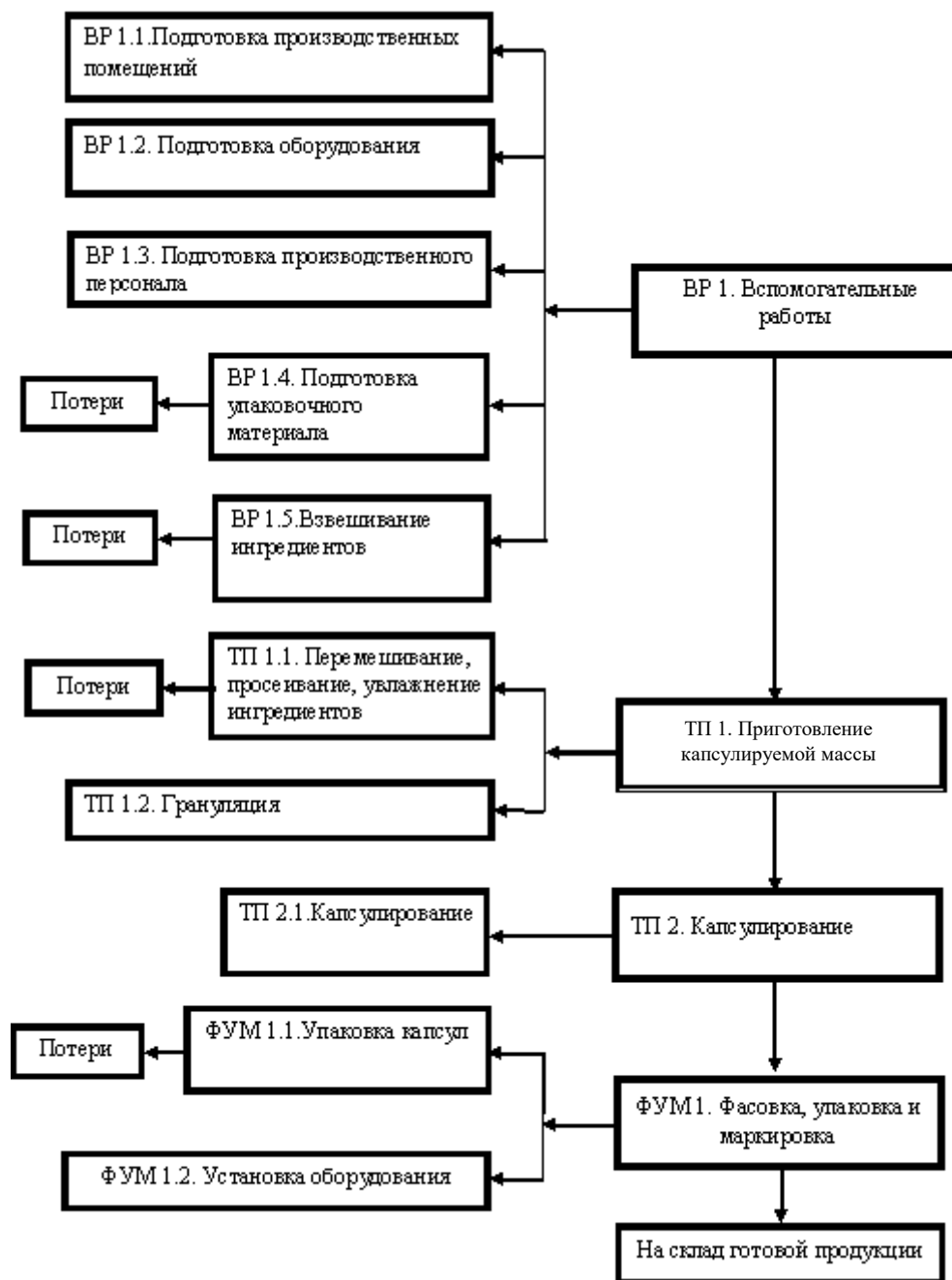


Рис 5. Технология получения капсул из сухого экстракта листьев каперсов колючих

Таким образом, посредством определения технологических и физико-механических параметров капсулируемой массы, разработан состав и технология биологически активной добавки сухого экстракта листьев каперсов колючих в форме капсул.

Известно, что и разрабатываемое лекарственное средство, и биологически активная добавка по показателям качества должны соответствовать требованиям нормативной документации.

Качество анализируемых капсул определяли согласно общей статье «Капсулы», приведенной в ГФ XI. Были определены следующие качественные характеристики: внешний вид, подлинность, средний масса капсулы и капсулируемой масса, а также отклонения от этих показателей, распадаемость, микробиологическая чистота, количественное содержание биологически активных веществ. Результаты определения качественных показателей капсул приведены в таблице 6.

Таблица 6.

Результаты определения качественных показателей капсул, содержащих сухой экстракт каперсов колючих

Определяемые показатели	Норма по НД	Полученные результаты
Внешний вид	Капсулы белого цвета размера 00, капсулированная масса буро-зеленого цвета	соот-ет
Подлинность	1. 0,5 г капсулированной массы помещают в мерную колбу на 25 мл. Добавляют 10 мл воды очищенной, перемешивают. Доводят очищенной водой до метки и фильтруют через фильтровальную бумагу (ГОСТ (120226-76). К 2 мл фильтрата добавляют 5-6 капель спиртового раствора 5% железа хлорида (III); раствор должен окраситься в зеленый цвет.	соот-ет
	2. 0.5 г капсулированной массы отвешивают и помещают в мерную колбу на 25 мл, добавляют 10 мл 40% спирта, перемешивают и доводят до метки. При добавлении к данному раствору 5 мл 0,015% ного натрий 2,6-дихлорфенолиндофенолята, он должен обесцветиться.	соот-ет
Средняя масса капсул и отклонения от нее, г± %	0,495-0,605 ±10,0%	0,531 г ±0,76%
Средняя масса капсулированной массы и отклонения от нее, ± %	0,396-0,484 (±10,0%)	0,406 г ±0,38%
Распадаемость	Капсулы должны распадаться в течение 20 минут	14 мин 20 сек
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата общее число аэробных бактерий не должно превышать 10^4 , общее число грибов не более 200, энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий не более 100, при отсутствии <i>Escherichia coli</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> , <i>Staph. Aureus</i> . В 10 г препарата не должна обнаруживаться <i>Salmonella</i> .	соот-ет

В анализируемых капсулах, как и в сухом экстракте определяли содержание полифенольных соединений и аскорбиновой кислоты. Полученные результаты и их метрологическая характеристика приведены в таблице 7. Согласно данным, приведенным в таблице, содержание полифенольных соединений составило в среднем - 98,36%, а аскорбиновой кислоты – 99,02 %.

Таблица 7.

Результаты определения полифенольных соединений и аскорбиновой кислоты в капсулах, содержащих сухой экстракт каперцов колючих

Содержание биологически активного вещества, 1 гр		Метрологическая характеристика
мг	%	
Полифенольные соединения		
162,2	98,8	$X_{cp}=98,36$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S^2=3,88$ $S=1,97$ $S_x=0,88$ $e_{cp}=2,49\%$
158,7	96,7	
165,3	100,7	
157,6	96,0	
163,6	99,6	
Аскорбиновая кислота		
3,88	97,5	$X_{cp}=99,02$ $f=4$ $T(95\%,4)=2,78$ $S^2=4,46$ $S=2,11$ $S_x=0,94$ $e_{cp}=2,65\%$
4,02	101,0	
3,91	98,3	
3,85	96,8	
4,04	101,5	

Согласно проведенным исследованиям, капсулы, содержащие сухой экстракт из листьев каперсов колючих, по показателям качества и количества соответствуют требованиям ГФ XI и другой нормативной документации.

В пятой главе диссертации, названной «**Определение срока годности сухого экстракта каперсов колючих и капсул на его основе**» приведены результаты определения сроков годности сухого экстракта каперсов колючих и биологически активной добавки на его основе в форме капсул. Срок годности сухого экстракта изучали методом естественного хранения в двух видах тароупаковочных материалов. При этом определяли следующие показатели: внешний вид, подлинность, содержание влаги, микробиологическую чистоту, содержание тяжелых металлов, содержание полифенольных соединений и аскорбиновой кислоты. Согласно полученным результатам, срок годности сухого экстракта составил 2,5 года.

Срок годности биологически активной добавки на основе сухого экстракта, разработанной в форме капсул, определяли методом естественного хранения в трех видах тароупаковочных материалов. Из качественных и количественных показателей определяли внешний вид, подлинность, среднюю массу капсул и отклонения от нее, среднюю массу капсулируемой

массы и отклонения от нее, распадаемость, микробиологическую чистоту, содержание полифенольных соединений и аскорбиновой кислоты. Согласно полученным результатам, срок годности капсул установлен равным 2,5 годам.

ВЫВОДЫ

1. Впервые с учетом факторов, влияющих на процесс экстракции (вид и концентрация экстрагента, степень измельченности сырья, метод экстрагирования, соотношения сырья и экстрагента) предложена технология получения сухого экстракта из листьев каперсов колючих (*Capparis spinosa* L.)
2. Установлены нормы качества сухого экстракта каперсов колючих по качественным показателям и содержанию действующих веществ (сумма полифенолов, аскорбиновая кислота). Установлено соответствие сухого экстракта по данным показателям требованиям нормативной документации.
3. На основе сухого экстракта каперсов колючих с использованием различных вспомогательных веществ предложен состав и технология биологически активной добавки в форме капсул. Осуществлены работы по её стандартизации согласно требованиям нормативной документации и установлено соответствия предлагаемых капсул по данным показателям предъявляемым требованиям.
4. Технология БАД гепатопротекторного действия в форме капсул апробирована в промышленных условиях ООО «MARJON GLOBAL», на основании полученных результатов утвержден опытно-промышленный технологический регламент и БАД предложена к производству.
5. Агентством «Узстандарт» утверждены Технические условия (Тс 25404342-008:2019) на разработанный экстракт, а Технологическая инструкция утверждена Центром Государственного санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Узбекиста (ТИ 25404342-008:2019).

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

MAMATKULOV ZUKHRIDIN URMONOVICH

**DEVELOPMENT THE TECHNOLOGY OF BIOLOGICAL ACTIVITIES
BASED ON THE CAPERS SPINY (CAPPARIS SPINOSA L.)**

15.00.01 - technology of drugs

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

Tashkent - 2019

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2018.1.PhD/Far28

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

Scientific supervisors: **Iskandarova Shokhista Fekhruzovna**
Doctor of pharmaceutical sciences, associate professor

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

Karimova Sevara Abbasovna
Candidate of Pharmaceutical Sciences

Leading organization: **Tashkent chemical-technological Institute**

Defense will take place on « ____ » _____ 2020 at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Abstract of the dissertation is distributed on « ____ » _____ 2019.
(Protocol at the register № ____ dated « ____ » _____ 2019).

I.I.Alimdzhonov
Chairman of scientific council
on conferment of scientific degrees,
D.M.Sc, professor

E. S. Karieva
Scientific secretary of scientific
council on conferment of scientific
degrees, D.Ph.Sc, professor

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

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

The aim of the study is to obtain dry extracts from the leaves and flowers of the local capers spiny (*Capparis spinosa* L.) and to develop the structure and technology of the BAS in capsules.

The object of the study was the aerial part and biologically active compounds of the capers spiny.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the technology of dry extract with hepatoprotective effect of biologically active compounds from the leaves of local medicinal plant has been developed;

amino acids and element contents in dry extracts has been determined;

the scientifically based composition and technology of the capsules drug based on the dry extract of capers spiny (*Capparis spinosa* L.) has been developed;

the dry extract of capers spiny (*Capparis spinosa* L.), the capsules derived from it are developed for quality standards.

Implementation of research results. Based on the scientific results on the development of dry extracts and capsules technology of capers spiny (*Capparis spinosa* L.):

Technical conditions for dry extracts were approved by «Uzstandart» Agency (Ts 25404342-008: 2019) and Technological Instruction by the State Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (TI 25404342-008: 2019). As a result it was possible to produce biologically active additives with hepatoprotective properties;

experimental - industrial regulations on the technology of production of capers spiny dried extract (PIR - 04156-224538-2019) were developed and approved in jointly with the local pharmaceutical company "MARJON GLOBAL" LLC. As a result of the approval of this document, the development and registration of regulatory documents for hepatoprotective drugs is provided;

specific pharmacological activity for dry extracts of capers spiny (Ministry of Health No. 8n-3/280 dated October 15, 2018). As a result, the hepatoprotective has a reliable activity and has enabled the production of harmless drugs.

The structure and volume of dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of literatures and applications. The volume of the dissertation is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Маматкулов З.У., Искандарова Ш.Ф. Биологик фаол кўшимчалар муомаласи // Фармацевтика журнали.- Тошкент, 2016. -№ 3.- Б.12-16 (15.00.00., №2).
2. Маматкулов З.У., Искандарова Ш.Ф., Фатхуллаева М. Тиканли қовул (*Capparis spinosa* L.) ўсимлигининг барги ҳамда гулидан экстрактлар олиш технологияси ва унинг элементлар таркибини ўрганиш //Фармацевтика журнали. –Тошкент, 2018.- №1.-Б. 68-73 (15.00.00., №4).
3. Mamatkulov Z.U., Iskandarova Sh.F. Determination of polyphenolic compounds in the dry extract obtained from the leaves of *Capers spiny* (*Capparis spinosa*) //European Science Review, 2018.- Vol.3-4.-P.159-161 (GIF = 1,36).
4. Маматкулов З.У., Искандарова Ш.Ф. Сравнительное изучение аминокислотного состава высушенных листьев и сухого экстракта листьев каперсов колючих (*Capparis spinosa* L.) //Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2019.-№2-С.64-68 (15.00.00., №4).
5. Маматкулов З.У., Искандарова Ш.Ф., Саидвалиев А.К., Нуридуллаева К.Н. Тиканли қовул (*Capparis spinosa* L.) ўсимлиги уруғидан мой олиш ва уни физик-кимёвий ўрганиш // Фармацевтика журнали. –Тошкент, 2019.-№2.- Б.58-61 (15.00.00., №2).
6. Маматкулов З.У. Тиканли қовул барги экстрактидан капсула шаклида биологик фаол кўшимча технологиясини ишлаб чиқиш // Фармацевтика журнали. –Тошкент, 2019.-№2. –Б.88-92 (15.00.00., №2).

II бўлим (II часть; II part)

1. Искандарова Ш.Ф., Маматкулов З.У., Рахимова Ш.Н. Биологически активные добавки к пище – факторы, определяющие здоровье людей // «Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи» матеріали VIII національного з'їзду фармацевтів України. Харків – Україна, 2016. Том-1.- С. 337.
2. Маматкулов З.У. Тиканли қовул барги экстрактининг технологик хоссаларини аниқлаш //Сборник статей по материалам СXXXVII международной научно-практической конференции «Молодой исследователь: вызовы и перспективы». - Москва, 2019.- №37 (137).- С.95-98.
3. Маматкулов З.У., Искандарова Ш.Ф. Тиканли қовул (*Capparis spinosa* L.) ўсимлиги баргидан олинган курук экстракт таркибидаги витамин

- С микдорини аниқлаш //Халқаро республика илмий-амалий анжуман материаллари.- Тошкент, 2019.- Б..205-207.
4. Маматқулов З.У. Тиканли қовул қуруқ экстракти капсулаларининг сақланиш муддатини ўрганиш //Сборник статей по материалам LX международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке».- Москва, 2019.- №24 (60).- С.11-17.

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

Босишга рухсат этилди 26.12.2019 й. Бичими 60x84¹/₁₆.
Рақамли босма усули. Times гарнитураси. Шартли босма табағи 3.
Адади 100 нусха. Буюртма № 109.

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