

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖА БЕРУВЧИ
DSc 27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ХАЛИЛОВ РАВШАНЖОН МУРАТДЖАНОВИЧ

***FABACEAE* ВА *APIACEAE* ОИЛАСИГА МАНСУБ ЎСИМЛИК
ТУРЛАРИДАН ФЛАВОНОИДЛАР ВА ТЕРПЕНОИДЛАР
АСОСИДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ СУБСТАНЦИЯЛАРИНИ
ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2018

**Техника фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
по техническим наукам**

**Content of dissertation abstract of doctoral dissertation (DSc)
on technical science**

Халилов Равшанжон Муратджанович

Fabaceae ва *Apiaceae* оиласига мансуб ўсимлик турларидан
флавоноидлар ва терпеноидлар асосида дори воситаларининг
субстанцияларини олиш технологиялари 3

Халилов Равшанжон Муратджанович

Разработка технологий производства субстанций препаратов на основе
флавоноидов и терпеноидов из растений видов семейств *Fabaceae* и
Apiaceae 29

Khalilov Ravshanjon Muratdjanovich

Development of technologies for manufacture of drug substances based on
flavonoids and therpenoids from the plants of *Fabaceae* and *Apiaceae* family 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖА БЕРУВЧИ
DSc 27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ХАЛИЛОВ РАВШАНЖОН МУРАТДЖАНОВИЧ

***FABACEAE* ВА *APIACEAE* ОИЛАСИГА МАНСУБ ЎСИМЛИК
ТУРЛАРИДАН ФЛАВОНОИДЛАР ВА ТЕРПЕНОИДЛАР
АСОСИДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ СУБСТАНЦИЯЛАРИНИ
ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.DSc/K198 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (<http://ss.biochem.uz>) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Маматханов Ахматхон Умарханович техника фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Сагдуллаев Баходир Тахирович техника фанлари доктори Кариева Ёкут Саидкаримовна фармацевтика фанлари доктори, профессор Гафуров Махмуджан Бакиевич кимё фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти

Диссертация химояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc 27.06.2017. К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел. 262 35 40, факс (99871) 262 70 63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел. 262 35 40, факс (99871) 262 70 63)

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

Ш.И. Салихов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, б.ф.д., академик

М.И. Асраров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, б.ф.д., профессор

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бугунги кунда дунёда ўсимликлар ёрдамида даволашга бўлган талабнинг ортиши бежизга эмас, чунки ўсимлик хом ашёсидан олинган биологик фаол моддалар синтетик дори воситаларига нисбатан бир қатор афзалликларга эга. Ўсимлик хом ашёлари таркибида организмни меъёрга ишлаши учун зарур бўлган табиий моддалар сақлайди. Шунинг учун янги биологик фаол моддаларни ишлаб чиқаришни амалиётга тадбиқ қилиш ва тайёр маҳсулотнинг сифати ва биологик самарадорлигини яхшилаш мақсадида мавжуд технологияларни илмий жихатдан ёндошган ҳолда такомиллаштириш, фармацевтика саноатининг муҳим вазифаларидан биридир.

Ҳозирги кунда жаҳонда флавоноид ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини ажратиб олиш, уларнинг биологик фаоллигини аниқлаш ҳамда стандартланган дори воситаларини яратиш ва амалиётга жорий этиш долзарб муаммолардан биридир. Шу сабабли Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula varia*, *Ferula tenuisecta* ўсимликларидан янги дори воситалари ва емга қўшимчаларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш ва стандартлаш фармацевтика саноати, тиббиёт, қишлоқ хўжалиги тармоқларида муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолини маҳаллий фармацевтика маҳсулотлари билан таъминлаш мақсадида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилди, жумладан Ўсимлик моддалари кимёси институти олимлари томонидан Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи ўсимликлар асосида «Тефэстрол», «Экдистен», «Олигвон», «Галантамин», «Катацин» каби дори воситалари яратилган. Такидлаш керакки, мазкур ютуқларга қарамай Республикамизда ишлаб чиқарилаётган дори воситалари субстанцияларининг аксарияти импорт ҳисобига тўғри келмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4 йўналишида фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада маҳаллий хом ашёлар асосида фаоллиги чет эл аналогларидан қолишмайдаган янги дори воситаларни яратиш ҳисобига аҳолини арзон фармацевтика маҳсулотларига бўлган ихтиёжини қондириш муҳим вазифа ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595-сон «2016-2020 йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида»ги Қарори ва 2017 йил 7 февралда ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистонни ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Президент Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи¹. Флавоноидлар ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини кимёвий тадқиқи, уларнинг биологик фаоллигини аниқлаш ҳамда улар асосида яратилган янги дори воситаларини ишлаб чиқаришни фармацевтика саноати ва тиббиёт соҳасидаги талабларга мос равишда ташкиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi (АҚШ), Institute Jean-Pierre Bourgin (Франция), Faculty of Pharmaceutical Sciences the University of Tokushima (Япония), Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry (Хитой), Chungnam National University, Pusan National University (Корея), Сургут давлат университети (Россия) олиб бормокда.

Флавоноид ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини фитокимёвий изланишларга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: ўсимлик хом ашёсидан флавоноидлар ажратиб олинган ва структуралари исботланган (Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi, АҚШ); флавоноидлар асосидаги препаратларни стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган (Сургут давлат университети, Россия); сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларининг кимёвий ва биологик ҳоссалари аниқланган (University of Tokushima, Япония); флавоноид ва сесквитерпен спиртининг мураккаб эфири асосида дори воситалари яратилган ва тиббиётга жорий этилган (Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Хитой).

Дунёда флавоноидлар ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари асосида дори воситаларни яратиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмокда: ўсимлик хом ашёсидан олинган моддаларни биологик фаоллигини аниқлаш; биологик фаоллиги мавжуд моддалар асосида субстанцияларни ишлаб чиқаришнинг иқтисодий самарадор технологияларини яратиш; мавжуд технологик тизимларни такомиллаштириш; олинаётган маҳсулотларни стандартлаш ва меъёрий техник хужжатлар тўпламини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Fabaceae* ва *Ariaceae* оиласига мансуб ўсимлик турлари таркибидаги флавоноидлар ва терпеноидларнинг кимёвий тузилиши, физик ҳоссалари ва биологик фаоллигини тадқиқ этиш ҳамдаулар асосида янги дори воситаларни яратиш бўйича илмий тадқиқот ишлари олиб борилган.

¹Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content ва бошқа манбалар асосида шакллантирилган.

Хорижлик олимлар P.G. Macander, P.G. Pietta, J.Jr. Souza, M.M. Ferreira, S.Das, M.K. Basu, J.G. Diaz, B.M. Fraga, M.Miski, A.Ulubelen, T.J. Mebry, K.Tamemoto, Y.Takaishi, B.Chen, K.Kawazoe, H.Shibata, T.Higuti, G.Honda, Y.Takeda томонидан ўсимликлардан флаваноид ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари ажратиб олинган ва биологик фаоллиги аниқланган. Япониялик олимлар I. Munekazu, O. Masayoshi, T. Toshiyoki томонидан *Pseudosophora alopecuroides* ўсимлигидан алопекурон А, алопекурон В, алопекурон С, алопекурон D, алопекурон Е, алопекурон G, 21-гидрогигенистеин, Е виниферин флавоноидлари ажратилган ва структура тузилиши аниқланган. Цинарозиднинг гипогликемик ва гипополидемик фаолликлари мавжудлигини Кореялик олимлар Jae Sue Choi¹, Han Suk Young, Byung Woo Kim кўрсатиб ўтганлар.

МДХ мамлакатларида флавоноидлар ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини ажратиб олиш, биологик фаоллигини ўрганиш ва улар асосида дори воситаларини яратиш бўйича илмий тадқиқот ишлари А.С. Щекатихина, М.Н. Запрометов, Т.М.Власова, В.Г. Минаева Е.Г. Доркина, В.П. Куцрченко, В.В. Кугач, Г.Я. Мечикова, Т.А. Степанова, Н.И. Никульшина, В.И. Ищенко, А.И. Калиновский, Л.П. Пономаренко, В.А. Стоник, Н.В. Корожан, С.В. Серкероулар томонидан амалга оширилган.

Ўзбекистонда *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula varia*, *Ferula tenuisecta* ўсимликларининг кимёвий таркибини ўрганишда Э.Х. Батиров, М.П. Юлдашев, Г.К. Никонов, А.И. Саидходжаев, А.Ю. Кушмуродов, В.М. Маликов, Л.А. Головина, А.Ш. Кадиров, А.У.Бабеков, Б.М.Кенешов, С. Кучкаров, Ю.К. Кушмуродов, Х.А. Аслановлар, Н.Д. Абдуллаевларнинг хизматлари катта. Ажратиб олинган мазкур кимёвий моддаларнинг биологик фаоллигини аниқлашда В.Н. Сыров, Ф.Н. Джахангиров, А.Г. Курмуков, Х.С. Ахмедходжаева, Ж. Режепов, С.М. Юсупова ва улар асосида дори воситаларини олиш технологиялари ҳамда стандартлаш усулларини яратишда Ш.Ш. Сагдуллаев, А.У. Маматханов, Л.Д. Котенко ўзларининг катта ҳиссаларини қўшганлар.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг А-10-101 «Простата безининг аденомаси ва ракини даволаш учун янги маҳаллий Ферулен фитовоситасини яратиш ва тиббиёт амалиётига кенг татбиқ этишга тайёрлаш» (2006-2008); А-10-145 «Жигарни ҳимояловчи флаворин ва азот миқдорини пасайтирувчи цинарозид воситаларининг саноат технологияларини ишлаб чиқиш. Клиник синовларини ўтказиш ва тадбиқ этиш» (2006-2008); ФА-А11-Т113 «Простата безининг аденомаси ва ракини даволаш учун Ферулен ҳамда маҳаллий *Ammothamnus Lehmannii* ва *Silene brahuica* ўсимликларидан жигарни ҳимояловчи ва қувват берувчи воситаларни ишлаб чиқиш» (2009-2011); ИБ-ФА-Т-009 «Ферулен субстанциясини ишлаб чиқаришини ташкиллаштириш» (2016-2017) мавзусидаги амалий ва инновацион лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади жигарни ҳимояловчи ва сафро хайдовчи «Фланорин», «Лемарин», гипоазотемик таъсирга эга «Цинарозид» субстанцияларини олиш технологияларини яратиш, антипростатик таъсирга эга «Ферулен» субстанциясини олиш технологиясини такомиллаштириш ҳамда паррандачиликда қўллаш учун озуқага қўшимчаларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот объектларидан флаваноидлар ва мураккаб эфирлар йиғиндисини экстракцияси жараёнига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш ҳамда экстракция жараёнини оптималлаштириш;

тадқиқот объектларидан олинган экстрактларни самарали тозалаш усуллари ишлаб чиқиш;

Pseudosophora alopecuroides илдизларидан «Фланорин», *Ammothamnus Lehmannii* илдизларидан «Лемарин» ва *Ferula varia* ер устки қисмидан «Цинарозид» воситаларининг субстанцияларни ишлаб чиқаришнинг саноат технологияларини яратиш ва амалиётга тадбиқ қилиш;

Ferula tenuisecta илдизларидан «Ферулен» субстанциясини ишлаб чиқаришнинг такомиллаштирилган технологиясини яратиш ва тиббиёт амалиётига тадбиқ этиш;

сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари асосида паррандаларнинг тухум қўйишини тезлаштирувчи «Рано-25», «Panoroot-50», «Panoroot-98» озуқага қўшимчаларини ишлаб чиқаришнинг саноат технологияларини яратиш ва амалиётга тадбиқ қилиш;

тадқиқ этилаётган ўсимликларнинг ер устки қисмидан фланорин, лемарин ва ферулен субстанцияларини олиш учун, сув-спиртли экстрактнинг яшил рангини йўқотиш усулини ишлаб чиқиш;

кашф этилган воситалар учун меъёрий-техник хужжатларни (вақтинчалик фармакопея мақолалари (ВФМ), тажриба - ишлаб чиқариш регламентлари, техникавий шартлар, технологик йўриқномалар) тузиш ва расмийлаштириш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ўсувчи *Pseudosophora alopecuroides* L. (аччиқмия, эшакмия), *Ammothamnus Lehmannii* Bunge. (аччиқбўта), *Ferula varia* (Schrenk) Trautv. (шаир, сасиқ-курай), *Ferula tenuisecta* Eug. Kor. (шашир) доривор ўсимликлари.

Тадқиқотнинг предмети флаваноидлар ва мураккаб эфирлар йиғиндисини экстракцияси жараёнини ўрганиш ва оптималлаштириш ҳамда тадқиқот объектларидан олинган экстрактларни тозалашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда субстанцияларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш учун қаттиқ – суюқ, суюқ – суюқ турдаги экстракциялар, чўктириш жараёнлари, хроматографик бўлиш, кристаллаш, қуриштириш каби технологик усуллар қўлланилган. Технологик босқичлардаги жараёнларни оптималлаш учун тажрибаларни математик режалаштиришнинг Бокс-Уильсон усули ва 3Х3 режали лотин квадратлар усули қўлланилган. Биологик фаол моддаларнинг унуми, кашф этилган субстанцияларнинг стандартлаш ва уларни ишлаб чиқариш назорати юпқа

катламли хроматография, юқори самарали суюқлик хроматографияси, спектрофотометрия ва титрлаш каби усуллар ёрдамида амалга оширилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

флавоноидларга бой экстракт олиш имконини берувчи, аввал хомашёни ёт моддалардан тозалаш учун сув ёрдамида, сўнгра *Pseudosophora alopecuroides* илдизларидан флавоноидларни ажратиб олиш учун танланган экстрагент спирт билан кетма-кет экстракция қилиш усули ишлаб чиқилган;

суюқ – суюқ экстракция усулида экстрагентларнинг кутбилигини ўзгартириб маҳсулотларни қисмларга ажратиш ва сув-спиртли экстрактнинг яшил рангини йўқотиш имкониятлари исботланган;

Ammothamnus Lehmannii илдизларининг флавоноидлари асосидаги лемарин воситасининг субстанциясини олишнинг саноат технологияси яратилган;

юқори унум билан бир хил сифатга эга маҳсулот олиш имконини берувчи, *Ferula varia* ер устки қисмидан олинган экстрактни тозалаш ва цинарозид субстанциясини кристаллашнинг оптимал шароитлари аниқланган;

ферулен субстанциясини қисқартирилган технология асосида олиш учун сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини силикагелда хроматографик усулда тозалаш ва тўлдирувчи қўшиш билан қуриштириш талаблари аниқланган;

Ferula tenuisecta илдизларининг сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари асосида паррандаларнинг тухум қўйишини тезлаштирувчи «Pano-25», «Panoroot-50», «Panoroot-98» озукка қўшимчалари яратилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ўсимлик моддалари кимёси институтининг ишлаб чиқариш корхонасида ишлаб чиқилган технологиялар асосида яратилган воситаларнинг субстанцияларини ишлаб чиқариш тизимлари ташкиллаштирилган ва меъёрий-техник хужжатларнинг талабларига жавоб берувчи 5 сериядаги маҳсулотларни олиш билан ишлаб чиқилган технологияларнинг ишончлилиги исботланган;

«Flanorin» субстанцияси, тайёр дори шакли «Flanorin tabletkalari 0,05 g» ва фланорин субстанциясининг хом ашёси «*Pseudosophora alopecuroides* ildizproya va ildizi bilan» вақтинча фармакопея мақолалари расмийлаштириш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигига топширилган ва клиник синовлари ўтказилган. Фланорин субстанциясини ишлаб чиқариш регламенти ишлаб чиқилган;

цинарозид субстанциясининг хом ашёси учун ВФС 42Уз-2894-2016 «*Ferula varia*», субстанция учун ВФС 42Уз-2895-2016 «*Sinarosid*» ва тайёр дори шакли учун ВФС 42Уз-2896-2016 «*Nefrosizin tabletkalari 0,05 g*» Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган;

15.04.2011 йилдаги ЦИЗД № 46/6. ПС/41. Уз. 2011/214 сонли клиник синовлар баённомаси асосида цинарозиднинг дори шаклининг (нефроцизин таблеткалари) клиник синовлари Республика нефрология илмий-амалий маркази, Республика эндокринология ихсослаштирилган илмий-амалий тиббий маркази, Шаҳар нефрология касалхонаси муваффақиятли ўтказилган;

ферулен субстанцияси учун ВФС 42Уз-2763-2015 «Ferulen» ва тайёр дори шакли учун ВФС 42Уз-2764-2015 «Ferulen tabletkalari 0,04 g» Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган;

ЎзР ССВ Фармакологик қўмита президиумининг 4.10.2012 йилдаги 16-сонли ва 26.02.2014 йилдаги 4-сонли қарорларига асосан ферулен дори воситасининг клиник синовлари Республика онкология илмий маркази ва Тошкент шаҳар онкологик диспансерида ўтказилган;

«Panoroot – 50» озуқага қўшимчаси учун Ts 03535440-016:2013 корхона стандарти ишлаб чиқилган ва «O'ZSTANDART AGENTLIGI» томонидан 112/000604 сон билан 07.11.2013 йилда рўйхатга олинган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Яратилган технологияларнинг ҳаққонийлиги Институтнинг тажриба ишлаб чиқариш корхонасида ташкиллаштирилган тизимларда субстанцияларни серияли ишлаб чиқариш билан исботланган ва субстанция намуналарининг сифати меъёрий-техник хужжатларини расмийлаштириш вақтида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ва «O'ZSTANDART AGENTLIGI»нинг аккредитланган лабораторияларида текширилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Натижаларнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, таъсир қилувчи моддалари органик эритувчиларда яхши эрийдиган воситаларнинг субстанцияларини ўсимликларнинг ер устки қисмларидан олиш вақтида сув-спиртли экстрактдаги яшил ранг берувчи моддалардан тозалаш мумкинлиги тажрибалар асосида исботланган. Диссертация иши натижалари биотехнология ҳамда фармацевтика соҳаларидаги флавоноидлар ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларига оид ўқув ва илмий-тадқиқот ишларини такомиллаштириш билан изохланади.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти шундаки, жигарни химояловчи ва сафро хайдовчи – фланорин ва лемарин, гипоазотемик таъсирга эга – цинарозид янги дори воситалари яратилган ва тиббиёт амалиётида қўллаш учун таклиф этилган, ҳамда паррандаларнинг тухум қўйишини тезлаштирувчи Pano-25, Panoroot-50, Panoroot-98 озуқага қўшимчалари паррандачилик тармоғига тавсия этилган. Мазкур препаратларни Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи ўсимлик хом ашёлари асосида яратилганлиги, Республикамизда дори воситаларини локализация қилиш дастурларини муайян даражада бажарилишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тадқиқот объектларидан субстанциялар олиш технологияларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Фланорин» субстанциясини олиш усулига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (29.01.2010, № IAP 04077). Илмий тадқиқот натижаси жигар касалликларини даволаш учун янги дори воситасини яратиш имконини берган;

«Цинарозид» субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (31.12.2013, № IAP 04785). Натижада гипоазотемик таъсирга эга дориларни республикада локализация қилиш имконияти яратилган;

«Ферулен» препаратининг простата безининг аденомаси ва ракини даволаш хусусиятига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (30.05.2014, № IAP 04871). Илмий изланиш натижаси шу турдаги синтетик дори воситаларига нисбатан безарар бўлган табиий антипростатик дори воситасини яратиш имконини берган;

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан «Ферулен», «Цинарозид» ва «Фланорин» дори воситаларини ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат этилган («Ўзфармсаноат» АЖ томонидан 03.11.2017 йилдаги МД-06/3073 маълумотнома). Натижада мазкур препаратларнинг тайёр дори шакллари «NIKA PHARM» корхонасида ишлаб чиқариш имконини берган;

«Panoroot-50» озуқага қўшимчаси учун корхона стандарти ишлаб чиқилган ва «O'ZSTANDART AGENTLIGI» томонидан 112/000604-сон билан рўйхатга олинган (Ts 03535440 - 016:2013). Илмий тадқиқот натижасида паррандачилик соҳасида қўлланиладиган озуқага қўшимчаларни Франциянинг «LATOXAN» фирмасига экспорт қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 10 та халқаро ва 4 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманлар, ҳамда амалий ва инновацион лойиҳаларнинг ҳисоботларида маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 61 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори (DSc) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 17 та, жумладан, 5 та халқаро журналларда, 3 та патент олинган, 5 та вақтинчалик фармакопёя мақолалари ва 1 та корхона стандарти расмий тасдиқланган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 199 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Флавоноидлар ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларига шарҳ ва уларни олиш технологиялари**» деб номланган биринчи бобида флавоноидлар ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини умумий синфланиши, фармакологик таъсирлари ҳамда улар асосида яратилган дори воситалар ҳақидаги адабиётларда келтирилган маълумотлар баён этилган. Флавоноидлар ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини экстракция қилиш ва уларни тозалаш усуллари биологик фаол моддаларни олиш технологиялари мисолида муҳокама қилинган. Шунингдек тадқиқот объектлари ҳисобланган *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula varia*, *Ferula tenuisecta* ўсимликларининг тарқалиши, хом ашё захираси, устки кўриниши, кимёвий таркиби ва халқ табobatiда қўлланилиши ҳамда тадқиқотлар ўтказишда қўлланилган эритувчилар, реактивлар, материалларга оид маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «***Pseudosophora alopecuroides* илдизларидан фланорин субстанциясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш**» деб номланган иккинчи бобида фланорин субстанциясини олиш технологияси бўйича тадқиқот натижалари муҳокама қилинган.

Фланорин – *Pseudosophora alopecuroides* илдизларидан олинадиган жигарни ҳимояловчи ва сафро ҳайдовчи дори воситаси бўлиб, унинг таъсир қилувчи моддалари вексипидин, вексипинол, аммотамнидин, глаброл, изобавахин, трифолиризин ва лютеолин флавоноидлари йиғиндисидан иборат.

Тажрибалар флавоноидлар йиғиндиси хом ашё оғирлигига нисбатан 3,0%-ни, лютеолин – 0,017%-ни ташкил қилган хом ашёларда олиб борилди.

Хом ашёни бойитиш. Аччиқмия илдизлари флавоноидлардан ташқари кўп миқдорда алкалоидлар, углеводлар ва бошқа сувда эрувчи моддалар сақлайди ва мазкур моддаларни сув билан экстракция қилиб хом ашёни тозалаб олинди. Шу сабабли сув билан экстракция жараёнида сувда эрувчи моддалар ва флавоноидлар йиғиндиси унумига ҳароратнинг таъсири ўрганилди (1-жадвал).

Ўрганилаётган флавоноидлар сувда эримайди, аммо 1-жадвалдаги натижалар шуни кўрсатмоқдаки, хона шароитида (20-30°C) олиб борилган экстракция вақтида ёт моддалар билан синергизм ҳисобига оз миқдорда бўлса ҳам ажралиб чиқади. Бироқ ҳароратнинг ортиши билан флавоноидлар ажралиб чиқиш ортади. Шунинг учун хона шароитидаги сув билан экстракция танлаб олинди.

1-жадвал**Аччиқмия илдизларидан сувли экстракция жараёнида сувда эрувчи моддалар ва флавоноидлар йиғиндиси унумига ҳароратнинг таъсири**

Экстракцияни олиб бориш ҳарорати, °С	Хом ашё оғирлигига нисбатан унум, %			Хом ашёда сақланишига нисбатан флавоноидлар йиғиндиси унуми, %
	сувда эрувчи моддалар	лютеолин	флавоноидлар йиғиндиси	
20-30	28,8	0,0007	0,123	4,1
30-40	30,1	0,0014	0,258	8,6
40-50	32,9	0,0021	0,366	12,2
50-60	35,4	0,0027	0,474	15,8

Сув билан экстракция динамикасини ўрганиш орқали, 4 та такрорий экстракцияда хом ашё оғирлигига нисбатан 25%-дан ортиқ сувда эрувчи моддалар чиқиши аниқланди. Бунда биринчи ва иккинчи фазалар таъсирида тиндириш вақти 4 соат, учинчисида – 3 соат ва тўртинчисида – 2 соатни ташкил қилди.

Аччиқмия илдизларидан флавоноидларнинг экстракцияси жараёни. Флавоноидлар йиғиндисини тозаланган хом ашёдан ажратиб олиш жараёнига таъсир қилувчи омиллар ўрганилди (2-жадвал).

2-жадвал**Аччиқмия илдизларини экстракциясига таъсир қилувчи омиллар**

Ўрганилаётган омиллар	Хом ашё оғирлигига нисбатан экстрактив моддалар унуми, %	Флавоноидлар йиғиндисининг унуми, %	
		бошланғич хом ашёда сақланишига нисбатан	тозаланган хом ашёда сақланишига нисбатан
Экстрагент танлаш			
Метанол	12,6	81,22	85,61
Этанол: 95%	12,2	80,97	85,26
90 %	12,4	80,16	84,21
80 %	13,2	76,41	80,35
70 %	13,8	72,65	76,49
60 %	14,6	68,78	72,28
Н-бутанол	8,2	71,48	75,09
Хлороформ	5,6	44,00	48,16
Хом ашё майдалик даражасини аниқлаш			
2 мм дан кичик	12,4	78,66	82,81
2 – 4 мм	12,3	80,20	84,21
4 – 6 мм	12,1	76,55	80,35
6 – 8 мм	11,8	72,52	76,14
майдаланмаган	11,4	69,79	73,33
Экстракция жараёнига ҳароратнинг таъсири			
20-30°C	10,90	80,17	84,20
30-40°C	12,30	81,25	85,64
40-50°C	15,40	81,72	85,96
50-60°C	16,60	81,98	86,28

90%-ли этил спирти ва метанолда экстракция қилинганда флавоноидлар йиғиндисининг унуми юқори бўлишини 2-жадвалда келтирилган натижаларда кузатилди, метанолнинг заҳарлилик хусусиятини ҳисобга олган ҳолда 90%-ли этил спирти танлаб олинди.

2-жадвалдан яна шуни кўриш мумкинки, майдаланмаган ва йирик майдаланган хом ашёларда жараён секин боради. Майдалик даражаси 2 мм дан кам бўлган хом ашёларда флавоноидлар тезроқ ажралиб чиқади, бироқ хом ашёни ўта зич жойлашганлиги учун экстрактни филтрлаш ўта қийинлашади. Самарали натижалар заррачалар ўлчами 2-4 мм бўлган хом ашёда олинди.

2-жадвалда келтирилган натижалар шуни кўрсатдики, экстракция ҳарорати 70 °С бўлганда, хом ашёдаги флавоноидлар унуми энг юқори бўлади, лекин олинган экстракт таркибида ёт моддалар ҳам юқори. Бу ҳолат эса флавоноидларни ажратиб олишни қийинлашади. Энг мақбули деб 20-40°С ҳароратда экстракция қилиш деб топилди.

Экстракция жараёнини оптималлаш. Аччиқмия илдизларидан флавоноидларни экстракциясига таъсир қилувчи омилларни баҳолаш учун Бокс – Уилсон усулида математик режалаштириш амалга оширилди. Бунда қуйидаги омиллар танлаб олинди: X_1 – хом ашёнинг майдалик даражаси (2, 4, 6 мм); X_2 – жараённинг бориш вақти (8, 6, 4 соат); X_3 – жараённинг бориш ҳарорати (50, 35, 20 °С); X_4 – спиртнинг концентрацияси (95, 90, 85 %); X_5 – экстрактор узунлигининг диаметрига нисбати (1:1, 1:2, 1:3).

Тажрибаларни 2^{5-2} кўринишдаги омилларнинг $X_4 = X_1X_2$ ва $X_5 = -X_1X_2X_3$ таъсири остида олиб борилди ва қуйидаги регрессия тенгламаси олинди:

$$Y = 30,1 + 4,24 X_1 + 7,9 X_2 - 0,4 X_3 + 4,5 X_4 + 0,56 X_5$$

Экстракция жараёнининг динамикаси. Ҳар бир фазалар таъсирининг мувозанатини аниқлаш учун флавоноидлар экстракциясининг динамикаси ўрганилди (3-жадвал).

3-жадвал

Вақт ўтиши билан флавоноидлар унуми

Хом ашёда сақланишига нисбатан флавоноидлар йиғиндисини унуми, %	Тиндириш вақти, соат						
	0,5	1	2	3	4	5	6
Биринчи фазалар таъсири	-	23,37	35,61	41,30	45,20	47,71	47,71
Иккинчи фазалар таъсири	-	12,71	19,00	21,98	23,55	23,55	
Учинчи фазалар таъсири	-	7,21	10,59	12,14	12,14		
Тўртинчи фазалар таъсири	-	4,61	6,62	6,62			
Бешинчи фазалар таъсири	1,60	3,60	3,60				

3-жадвалда келтирилган натижалар асосида фазаларнинг ўзаро таъсирида зарур бўлган тиндириш вақтлари, биринчисидан – 5 соат, иккинчисидан – 4 соат, учинчисидан – 3 соат, тўртинчисидан – 2 соат ва бешинчисидан – 1 соат деб белгиланди. Беш марта экстракция қилинганда унум 93% ни ташкил қилди.

Экстрактни тозалаш. Экстрактнинг куб қолдиғидан флавоноидлар йиғиндисини ажратиб олиш жараёни ўрганилганда, энг яхши натижалар хлороформ – метанол 1:1 ва хлороформ – изопропил спирти 1:1 аралашмаларида олинган (4-жадвал). Аммо экстракция вақтида метанолнинг сарфи юқори. Шу сабабли хлороформ – изопропил спирти 1:1 аралашмаси танлаб олинди. Мазкур жараённинг динамикаси ўрганилди ва куб қолдиқни хлороформ – изопропил спирти 1:1 аралашмасида камида олти марта экстракция қилиш лозим деб белгиланди.

**Аччиқмия илдизларидан экстрактнинг куб қолдиғидан
флавоноидлар йиғиндисини ажратиб олиш учун эритувчи танлаш**

Органик эритувчилар ва уларнинг аралашмалари	Хом ашё оғирлигига нисбатан флавоноидларнинг куруқ массаси унуми, %	Куруқ массада флавоноидлар йиғиндисининг улуши, %
Этилацетат	Смола ҳосил қилди	
Н-бутанол	Смола ҳосил қилди	
Хлороформ	2,88	26,32
Хлороформ - метанол 1:1	5,02	38,08
Хлороформ - метанол 1:2	4,49	31,29
Хлороформ – изопропанол 1:1	4,90	36,71
Хлороформ - изопропанол 1:2	4,30	34,10

Флавоноидларни чўктириш. Хлороформ – изопропил спирти аралашмаси ёрдамида олинган куруқ экстракт (техник фланорин), қуриштишга қийин учрайди, қуритилган масса эса қийинчилик билан майдаланади. Шунинг учун экстрактдан флавоноидларни кейинги йўл билан чўктириб олинди: экстракт доимий оғирликга эришгунча қуюлтирилди, ҳосил бўлган масса 3%-ли КОН нинг сувдаги эритмаси ёрдамида эритилди ва 5%-ли хлорид кислотасининг сувдаги эритмаси ёрдамида рН 5-7 бўлгунча нейтралланди. Сўнгра ҳосил бўлган чўкма ажратиб олинди ва дистилланган сув билан ювилди. Мазкур жараёнда асосий омил сифатида рН кўрсаткичи ҳисобланади ва у 5-7 оралиғида бўлиши лозим.

Фланорин олиш технологиясининг баёни. Тажриба натижалари асосида аччиқмия илдизларидан фланорин субстанциясини олишнинг саноат технологияси ишлаб чиқилди (1-расм).

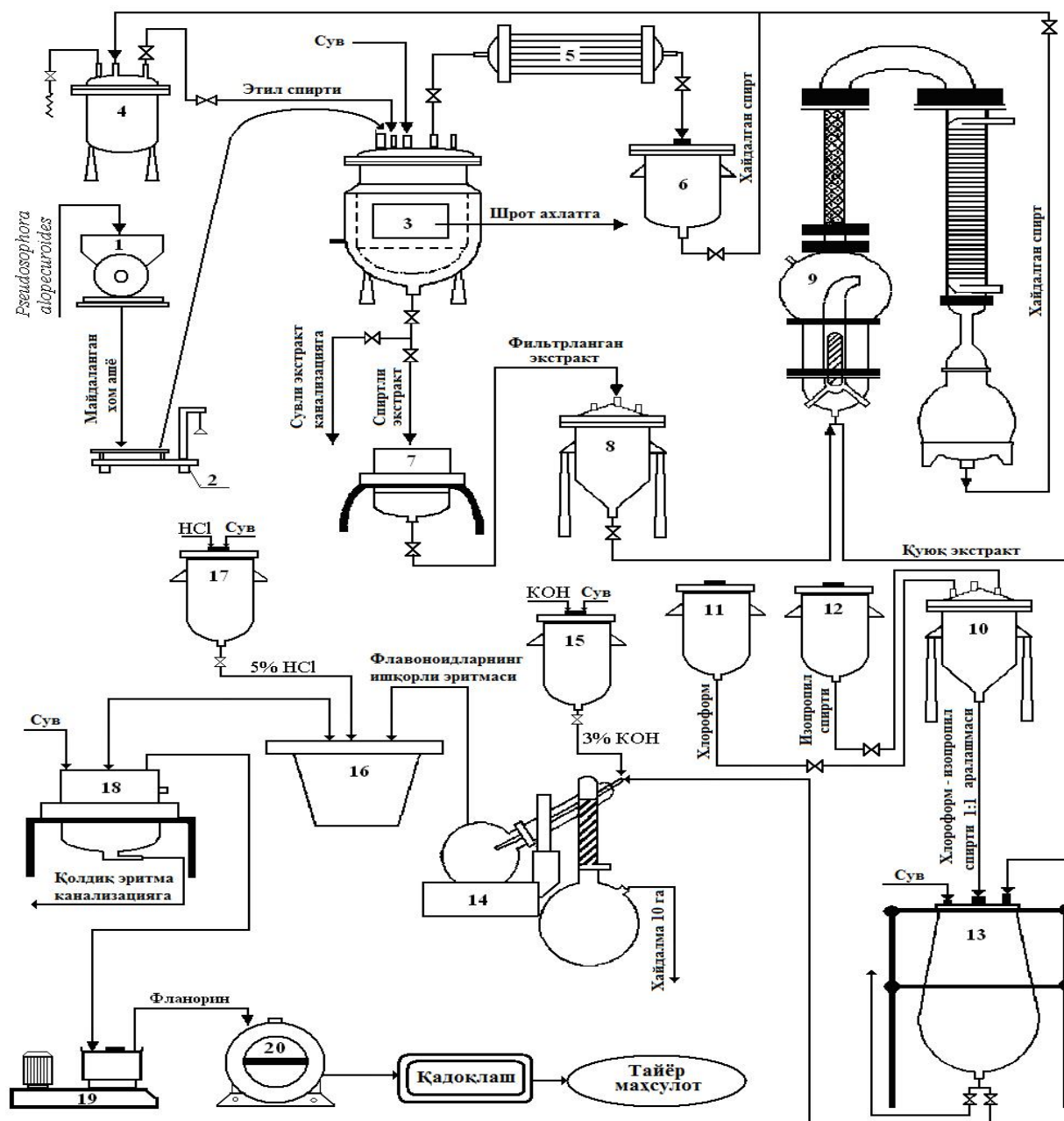
Ҳавода қуритилган аччиқмия илдизлари болғачали тегирмонда (1) майдаланилади, торозида (2) 50,0 кг тортиб олинади ва юқори тирқишидан экстракторга (3) жойланади. Экстракторга (3) 300 л тозаланган сув қуйилади. Хона ҳароратида 6 соат давомида экстракция қилинади. Биринчи экстракт қуйиб олингач экстракторга 150 л янги сув қуйилади ва иккинчи экстракция биринчиси каби олиб борилади.

Дастлабки икки экстракцияга монанд яна икки марта сув билан экстракция жараёни амалга оширилади.

Сув билан экстракция жараёни тугатилгач экстрактор (3) ичида вакуум ҳосил қилинади. Сўнг экстрактор (3) сув буғи ёрдамида қиздирилади ва қолган сув ҳайдалади. Хом ашё 8% дан юқори бўлмаган намликгача қуритилади.

Тозаланган ва қуритилган хом ашё жойланган экстракторга (3) ўлчагичдан (4) 140 л 90%-ли этанол қуйилади. Флавоноидлар йиғиндиси 6 соат давомида экстракция қилинади. 100 л миқдоридаги биринчи этанолли экстракт филтр (7) орқали ўтказилиб йиғичга (8) солинади.

Экстракторга (3) ўлчагичдан (4) 100 л янги 90%-ли этанол қуйилади ва биринчисига монанд иккинчи экстракция амалга оширилади, сўнгра учинчи, тўртинчи ва бешинчи экстракциялар амалга оширилади. Натижада флавоноидлар йиғиндисининг 500 л филтрланган спиртли эритмаси олинади.



1 – болғачали тегирмон, 2 – торози, 3 – экстрактор, 4,10,15,17 – ўлчагичлар, 5 – теплообменник, 6,8,11,12 – йиғгичлар, 7, 18 – нутч-филтрлар, 9 – вакуум-буғлатиш жихози, 13 – ажратиш идиши, 14 – роторли буғлатгич, 16 – кристаллизатор, 19 – пичокли тегирмон, 20 – куриштиш шкафи.

1-расм. Фланорин субстанциясини олишнинг жихозли схемаси

Спиртли экстракт 20-25 литрдан қисмлаб вакуум - буғлатиш жихозига (9) узатилади. Ҳайдаш жараёни 60 °C ҳарорат ва 0,6-0,8 кгс/см² вакуум остида олиб борилади. 20 л миқдоридаги қуюлтирилган спиртли экстракт реакторга (13) қуйилади ва 15 л сув билан суюлтирилади. Сўнг сув-спиртли эритмадан флавоноидлар ўлчагичдан (10) 15 литрдан олинган хлороформ – изопропил спирти 1:1 аралашмаси ёрдамида олти марта экстракция қилинади. Флавоноидлар йиғиндисининг хлороформ – изопропил спиртли ажратмаси 4-6 литрдан қисмлаб роторли – буғлатиш жихозига (14) узатилади. Жараён қуюқ масса ҳосил бўлгунга қадар олиб борилади, сўнг масса ўлчагичдан (15) олинган 3% ишқор эритмасида эритилади. Флавоноидларнинг ишқорли

эритмаси кристаллизаторга (16) қуйилади ва унга ўлчагичдан (17) оз миқдордан хлорид кислотасининг сувли эритмаси рН 5-7 ҳосил бўлгунча қўшилади. Натижада флавоноидлар чўкмага тушади.

Чўкма нутч-фильтр (18) ёрдамида ажратиб олинади, сўнг 5 л тозаланган сув билан ювилади, бир кун давомида ҳавода қуритилади, пичокли тегирмонда (19) майдаланади, қуритиш шкафида (20) 50-60 °С ҳарорат остида қуритилади ва қадоқланади.

50,0% флавоноидлар йиғиндиси ва 0,8% лютеолин сақлаган фланорин субстанциясининг унуми хом ашё оғирлигига нисбатан 4,0% ташкил қилади.

Ўсиш давларида аччиқмия илдизлари таркибида флавоноидларнинг миқдорий ўзгариши ўрганиш натижасида, хом ашё октябрь – ноябрь ойларида тайёрлаш лозимлиги аниқланди.

Яратилган технология асосида фланорин ишлаб чиқаришнинг босқичма-босқич назорати олиб борилди, натижада сув билан экстракция жараёнида флавоноидларни йўқотилиши хом ашёда сақланишига нисбат 1,4% ёки хом ашё оғирлигига нисбатан 0,07% ташкил қилиши аниқланди. Бунда лютеолиннинг йўқотилиши бошқа флавоноидларга нисбатан юқори. Флавоноидлар йиғиндиси хом ашёда сақланишига нисбатан 80% дан юқори унумни ташкил этади.

Диссертациянинг **«*Ammothamnus Lehmannii* илдизларидан лемарин субстанциясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш»** деб номланган учинчи бобида лемарин субстанциясининг технологиясини ишлаб чиқиш бўйича амалга оширилган тадқиқот натижалари муҳокама қилинган.

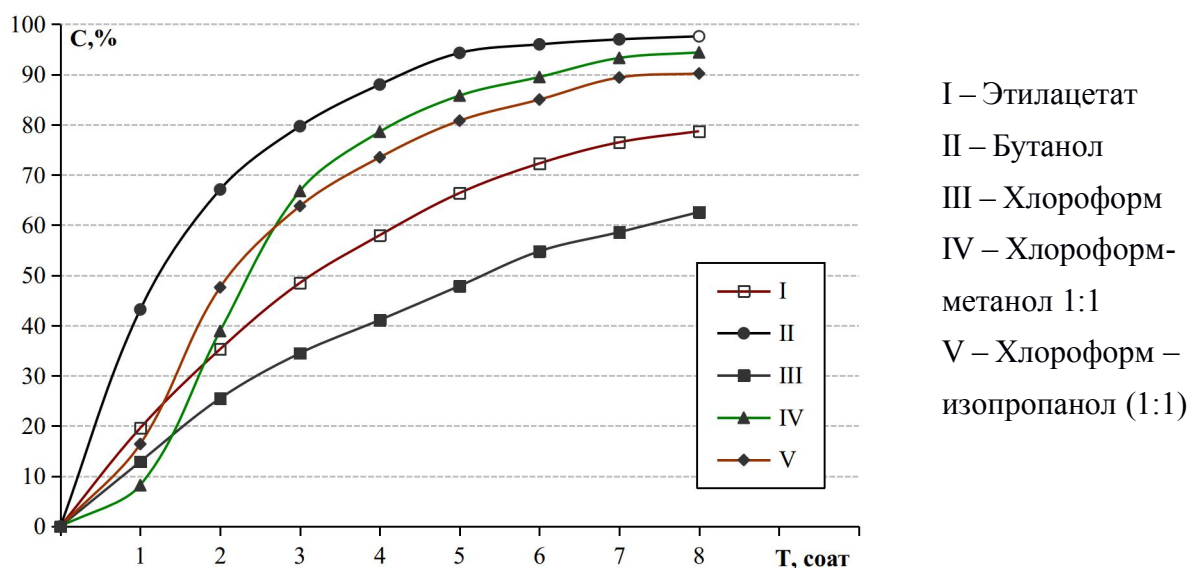
Лемарин субстанциясининг таъсир қилувчи моддаларини леманин, аммотамнидин ва лютеолин флавоноидлари ташкил этади. Лемарин жигарни химояловчи ва сафро ҳайдовчи восита сифатида таклиф этилган. Фармакологик изланишлар натижасида лемариннинг гелминтларга қарши таъсири ҳам мавжудлиги аниқланган.

Олиб борилган тажрибаларда фойдаланилган хом ашёда флавоноидлар йиғиндиси леманин стандартига ҳисобан – 3%ни ташкил этди.

Аччиқбўта илдизларидан флавоноидларнинг экстракцияси жараёни. Аччиқбўта илдизларидан флавоноидларни самарали ажратиб олиш учун хона ҳароратида 80% этанолда беш марта экстракция қилиш лозимлиги белгиланди. Бунда тиндириш вақти фазаларнинг биринчи таъсирида 6 соатни, иккинчи ва учинчи таъсирида – 4 соатни, тўртинчисида – 3 соатни ва бешинчисида – 2 соатни ташкил этди. Бешта экстракт қуйиб олинганда флавоноидларни унуми 96 % ни ташкил этди, бу эса экстракция жараёни учун етарли кўрсаткич ҳисобланади.

Экстрактни тозалаш. Аччиқбўта экстрактининг куб қолдиғидан флавоноидлар йиғиндисини самарали ажратиб олиш учун бутанол ёрдамида камида беш марта экстракция қилиш лозимлиги аниқланди (2-расм).

Флавоноидларни чўктириш. Қуюлтирилган бутанолли экстрактдан (техник лемарин) фланорин субстанциясида амалга оширилган усул билан флавоноидлар чўктириб олинди.



2-расм. Флавоноидларни ажратиб олиш динамикаси

Лемарин олиш технологиясининг баёни. Тажриба натижалари асосида аччиқбўта илдизларидан лемарин субстанциясини олишнинг саноат технологияси ишлаб чиқилди.

Ҳавода қурилган аччиқбўта илдизлари майдаланади, 50,0 кг тортиб олинади, экстракторга жойланади ва унинг устидан 200л 80% этанол қуйилади. Флавоноидлар йиғиндиси 6 соат давомида экстракция қилинади. 150 л миқдоридаги биринчи этанолли экстракт филтрланади. Экстракторга 150 л янги 80%-ли этанол қуйилади ва биринчисига монанд иккинчи, сўнггра учинчи, тўртинчи ва бешинчи экстракциялар амалга оширилади. Натижада 750 л спиртли экстракт олинади ва у 20-25 литрдан қисмлаб вакуум - буглатиш жиҳозига узатилади. Қуюлтирилган спиртли экстракт (50л) реакторга қуйилади ва 25 л тозаланган сув билан суюлтирилади. Флавоноидларни сув-спиртли эритмадан ҳар бирида 35 литрдан олти марта бутанол билан экстракция қилинади. Бутанолли экстракт (210 л) қуюқ масса ҳосил бўлгунча эритувчиси ҳайдалади ва ишқор эритмасида эритилади. Флавоноидларнинг ишқорли эритмаси кристаллизаторга қуйилади ва рН 5-7 ҳосил бўлгунча оз миқдордан хлорид кислотаси қўшиб нейтралланади. Натижада флавоноидлар чўкмага тушади ва у филтрланади, дистилланган сув билан ювилади, сўнг қурилади ҳамда майдаланади. Натижада 50,2% флавоноидлар йиғиндиси сақлаган 2,05 кг лемарин субстанцияси олинади.

Диссертациянинг «*Ferula varia* ер устки қисмидан цинарозид субстанциясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган тўртинчи бобида цинарозид субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини яратиш бўйича амалга оширилган тадқиқот натижалари муҳокама қилинган.

Цинарозид (лютеолин-7-О-β-D-глюкопиранозид) гипозотемик дори воситаси сифатида қўлланилади.

Тажрибаларда қўлланилган хом ашёда цинарозид миқдори хом ашё оғирлигига нисбатан 1,3 % ташкил этди.

Цинарозидни экстракцияси жараёни. Шаир ўсимлигининг ер устки қисмидан цинарозидни самарали экстракцияси учун қуйидаги омиллар танлаб олинди: экстрагент – 80% этил спирти; хом ашё майдалик даражаси – 2-6 мм; жараённинг бориш ҳарорати – 20-40 °С.

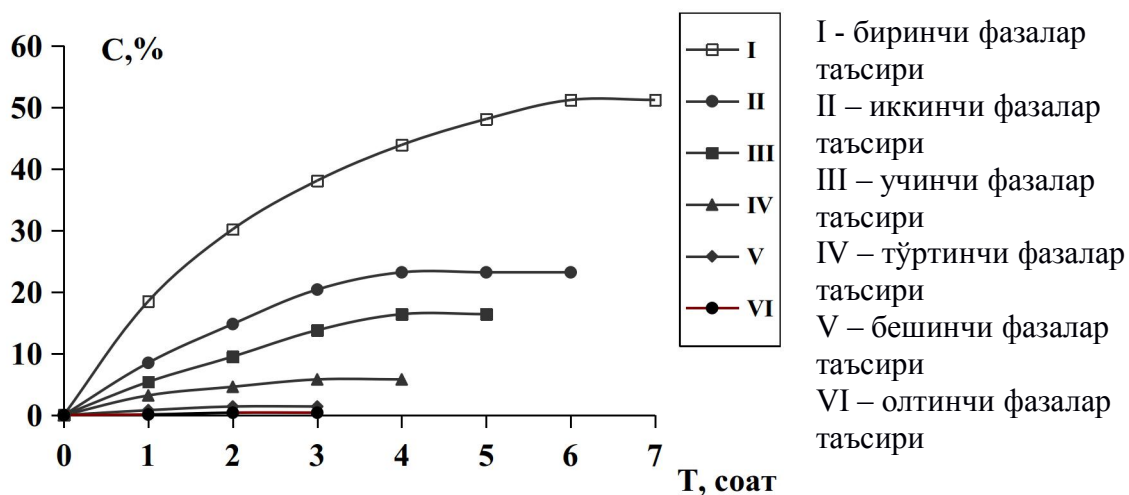
Цинарозид экстракцияси жараёнини оптималлаш. Шаир ўсимлигининг ер устки қисмидан цинарозидни юқори унум билан ажратиб олиш талабларини аниқлаш мақсадида Бокс – Уилсон усулида оптималлаштириш амалга оширилди.

Тажрибаларнинг натижаларини статистик таҳлилидан сўнг қуйидаги регрессия тенгламаси ҳосил қилинди: $Y = 35,82 + 3,62X_1 + 3,87X_2 + 5,59X_3$.

Кохрен критерийси асосида регрессия коэффицентлари бирламчи эканлиги ($G_{\text{экс}} < G_{\text{кр}} : 0,2805 < 0,6798$) аниқланди ва Фишер критерийси бўйича модел адекватлиги ($F_{\text{экс}} < F_{\text{таб}} : 4,49 < 4,5$) исботланди.

Омиллар ўзининг таъсир кучи бўйича қуйидагича ўрин эгаллади: спирт концентрацияси > жараён вақти > экстракция ҳарорати > хом ашё майдалик даражаси. Биринчи фазалар таъсирида цинарозиднинг унуми 51,2% ташкил этди.

Цинарозид экстракциясининг динамикаси. 3-расмда келтирилган диаграммадан кўриниб турибдики, фазаларнинг биринчи таъсирида мувозанатга 6 соатда эришилади, фазаларнинг иккинчи ва учинчи таъсирида эса 4 соатда, тўртинчисидан – 3 соатда, бешинчи ва олтинчисидан – 2 соатда эришилади. Тўртинчи экстракт қуйиб олингандан сўнг унум 96,6 % ташкил қилди ва бу ҳолат экстракция жараёни учун қониқарли ҳисобланади. Шу сабабли беш марта экстракция қилиш таклиф этилди, қайсики бешинчи ажратма кейинги партия хом ашёни экстракциясини тўйинтириш учун йўналтирилади.



3-расм. Хом ашёдан цинарозид экстракциясининг динамикаси

Экстракция усулини танлаш. Олиб борилган тажриба натижалари асосида, аралаштирган ҳолда мацерация усулида экстракция қилинганда жараён учун сарфланган вақт қисқаради, бироқ жараённинг гидромодули деярли икки баробарга ортиши аниқланди. Бу эса мазкур усулда экстракция қилинганда эритувчининг сарфи ортишини белгилайди. Хом ашёни батарея

усулида экстракция қилинганда тиндириш усулидаги экстракцияга нисбатан жараённинг гидромодули ва экстракция вақти 3 мартага қисқариши кузатилади. Эритувчининг сарфи ҳамда ажратма олиш учун кетадиган вақтни ҳисобга олган ҳолда, цинарозид субстанциясини катта миқдорда ишлаб чиқарилганда батарея усулидан фойдаланиш таклиф этилди.

Техник цинарозид олиш. Лотин квадратларининг 3X3 туридаги режали оптималлаш ёрдамида техник цинарозидни самарали чўктириш шароитлари аниқланди, бунга кўра: спиртли экстракт 1/20 қисми қолгунча қуюлтирилади, сув билан суюлтирилади (куб қолдиқ : сув – 2:1), экстракцион бензин билан беш марта ишлов берилади ва 24 соат давомида хона ҳароратида чўктирилади.

Фармакопик цинарозид олиш. ВФС 42Уз-2895-2016 талабларига мос тушувчи фармакопик цинарозид олиш учун, фаоллаштирилган кўмир билан кўшимча тарзда ишлов берган ҳолда (техник цинарозид – кўмир 40:1) техник цинарозидни ацетон-сув (3:1) аралашмасидан қайта кристаллаш ва цинарозид сақлаган эритмани дастлабки хажмидан ярмигача қуюлтириб 8 соатдан кам бўлмаган муддатга тиндириш лозимлиги белгилаб олинди.

Цинарозид субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясининг баёни. Тажриба натижалари асосида шаир ўсимлигининг ер устки қисмидан цинарозид субстанциясини олишнинг саноат технологияси ишлаб чиқилди (4-расм).



4-расм. Цинарозид субстанциясини олишнинг блокли схемаси

Ҳавода қуритилган ва майдаланган хом ашё беш марта 6-8 соатдан тиндириб экстракция қилинади. Филтрланиб сўнгра бирлаштирилган экстрактлар 70 °С ҳарорат остида қуюлтирилади. Қуюлтирилган экстракт (1,99% цинарозид сақлаган) ҳажмга нисбатан сув билан 2:1 нисбатда суюлтирилади ва беш марта экстракцион бензин билан ишлов берилади. Натижада техник цинарозид чўкмага тушади ва у филтрлаб олинади. Бир вақтнинг ўзида фаоллаштирилган кўмир кўшиб, техник цинарозид (90,2% цинарозид сақлаган) ацетон – сув 3:1 аралашмасида қиздирган ҳолда эритилади. Цинарозид сақлаган эритма филтрланади, ярми қолгунча қуюлтирилади ва 8 соатга қолдирилади. Ҳосил бўлган чўкма ажратиб олинади ва 70 °С ҳарорат остида қуритилади. Натижада тозалиги 98,5% бўлган цинарозид субстанцияси хом ашёда сақланишига нисбатан 75,8% (хом ашё оғирлигига нисбатан 0,98%) унум билан олинади.

Бошқа хом ашё турларини ўрганиш. Яратилган технология асосида *Ferula varia* ер устки қисмидан хом ашё оғирлигига нисбатан – 1,25 %, *F. foetida*

уруғларидан – 0,34 %, *F. varia* гунчаларидан – 0,10 % цинарозид олинди.

Писталитау, Кульджуктау, Тамдитау ва Алимтау тоғли худудларида ўсувчи шаир ўсимлигининг ер устки қисми намуналарини ўрганиш натижасида, ўсиш жойларига қараб ўсимлик таркибидаги цинарозид миқдори 1,2% дан 2,3% гача ўзгариши аниқланди. Кульджуктау тоғларида ўсувчи шаир ўсимлигининг ер устки қисми цинарозидга бой хом ашё деб топилди.

Ўсимлик хом ашёсини ўсиш даврларида цинарозид миқдорини ўзгариши ўрганилганда, гуллаш давридаги шаир ўсимлигининг ер устки қисмида цинарозид миқдори энг кўп бўлиши белгиланди.

Диссертациянинг **«*Ferula tenuisecta* илдизларидан ферулен субстанциясини олиш технологиясини такомиллаштириш ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари асосида озуқага қўшимчалар яратиш»** деб номланган бешинчи бобида қисқартирилган ва ферулен субстанцияси унуми ошишига эришилган технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари (ССМЭ) асосида паррандаларнинг тухум қўйишини тезлаштирувчи янги озуқага қўшимчаларини яратишга қаратилган тадқиқотлар натижалари муҳокама қилинган.

Ферулен субстанцияси *Ferula tenuisecta* ўсимлигининг илдизларидан олинган ССМЭ йиғиндисидан иборат, асосий компоненти сифатида ферутинин, ферутин ва тенуферидиндан ташкил этади. Ферулен антипростатик таъсирга эга ва тестестерон секрециясини пасайтиради.

Ферулен субстанциясини ишлаб чиқаришнинг мавжуд технологиясини босқичларидаги афзалликлари ва камчиликларининг муҳокамаси. Ферулен субстанциясини ишлаб чиқаришнинг мавжуд технологияси қуйидаги босқичлардан иборат: ҳавода қуритилган шашир илдизлари 6 соатдан тиндириб уч марта 96% этил спиртида экстракция қилинади. Спиртли экстракт қуюлтирилади, сув билан 1:1 нисбатда (ҳажм бўйича) суюлтирилади ва этилацетатда экстракция қилинади. Этилацетатли ажратма соданинг 5% сувли эритмасида тўққиз марта ишлов берилади. Тозаланган эритмадан мураккаб эфирлар йиғиндиси 1% КОН эритмасида 6-7 марта экстракция қилинади. Ишқорли ажратма сульфат кислотаси ёрдамида нордонлаштирилади ва мураккаб эфирлар йиғиндиси этилацетатда ажратиб олинади. Этилацетатли эритма қуюлтирилади. Куб қолдиқ силикагелли колонкадан этилацетат-гексан 1:3 аралашмаси ёрдамида хроматографик усулда тозаланади. Элюат қуюлтирилади ва лойқалангунга қадар гексан қўшган ҳолда кристалланади. Кристаллар ажратилади, қуритилади ва қадоқланади. Тайёр маҳсулотнинг унуми хом ашё оғирлигига нисбатан 2,2 % ва ССМЭ сақланиши 90,2% ташкил этади.

Мавжуд технологияни афзалликлари ва камчиликларининг муҳокамаси учун ферулен ишлаб чиқариш технологияси босқичларида ССМЭ миқдорий ўзгаришини келтиришни лозим деб топилди (5-жадвал).

5-жадвалдан кўришиб турибдики, ўсимлик хом ашёсини экстракциясида ССМЭни унуми 94,6 % ташкил қилган, бу ҳолат экстракция жараёни учун қониқарли ҳисобланади. Шунинг учун янги технология ишлаб чиқишда бу жараён ўзгартирилмади.

**Ферулен ишлаб чиқаришнинг мавжуд технологияси босқичларида
ССМЭни миқдорий ўзгариши**

№	Хом ашё, ярим маҳсулот, чиқиндилар ва тайёр маҳсулотларнинг номлари	Умумий оғирлик, кг	ССМЭ оғирлиги, кг	Хом ашёда сақланишига нисбатан ССМЭ унуми, %
1	Шашир илдизлари	50,0	3,0	100,0
2	Спиртли экстракт, бундан: экстрактив моддалар	484,5 11,4	2,838	94,6
3	Шрот	52,1	0,162	5,4
4	Этилацетатли эритма, бундан: экстрактив моддалар	31,1 6,1	2,724	90,8
5	Этилацетат билан экстракциядан сўнг қолдиқ эритма, бундан: экстрактив моддалар	18,3 5,3	0,114	3,8
6	Содали ажратма, бундан: экстрактив моддалар	102,9 2,4	0,456	15,2
7	Ишқорий ажратма нордонлаштири- либ сўнг этилацетатда экстракция қилингандан кейинги қолдиқ эритма, бундан: экстрактив моддалар	106,36 3,4	0,112	3,7
8	1% КОН билан экстракциядан кейинги этилацетатли эритма бундан: экстрактив моддалар	14,2 0,3	0,439	14,6
9	Техник ферулен	2,5	1,717	57,2
10	Ишлатилган силикагельдаги моддалар	0,65	0,296	9,8
11	Кристаллизациядан кейинги қолдиқ эритма	0,75	0,429	14,3
12	Ферулен субстанцияси	1,1	0,992	33,0

Ўсимлик хом ашёсини экстракция қилишда хом ашё оғирлигига нисбатан 22,8% (11,4 кг) экстрактив моддалар ажралиб чиқиши 5-жадвалда намоён бўлмоқда. Куб қолдиқдан ССМЭни этилацетат билан ажратиб олинганда қолдиқ эритмада экстрактив моддалар унуми хом ашё оғирлигига нисбатан 10,6% (5,3 кг), ССМЭни йўқотилиши хом ашёда сақланишига нисбатан 3,8% ташкил этмоқда. Юқоридаги маълумотлар шундан далолат бermoқдаки, мазкур экстрактни ишлов беришдаги жараёнда ССМЭни кам йўқотган ҳолда 45% дан юқори ёт моддалар олиб ташланмоқда. Шундай қилиб ССМЭни этилацетат билан экстракция қилиш мавжуд технологиянинг яна бир афзаллигидир.

Na_2CO_3 ёки K_2CO_3 сувли эритмаси билан ишлов беришда ССМЭларни кўп миқдорда йўқотилиши мавжуд технологиянинг биринчи камчилигидир. 5-жадвалдан кўринмоқдаки, жараёнда ёт моддалар билан биргаликда хом ашёда сақланишига нисбатан 15,2% ССМЭ ажралиб чиқади.

Технологиянинг кейинги босқичида суюқ-суюқ усулида NaOH ёки KOH эритмаси билан ССМЭни экстракция қилинади. Тозаланган этилацетатли эритмада қолган фенол гидроксиди мавжуд ССМЭ ишқор билан ишлов

берилганда сувда эрувчи фенолятларни ҳосил қилади ва ишқорий эритма билан ажралиб чиқади, нейтрал хусусиятли ёт моддалар этилацетатли эритмада қолади. Бироқ хом ашёда сақланишига нисбатан 14,6% ССМЭ этилацетатли эритмада қолади (5-жадвал).

Хроматографик усул ёрдамида силикагелда тозалашда ССМЭ йўқотилиши хом ашёда сақланишига нисбатан 10,0% гача ва кристаллизация жараёнида 14,0% дан юқорилиги 5-жадвалдаги натижалардан кўриниб турибди.

Яна бир кейинги камчиликлардан бири, қимматбаҳо гексан эритувчисини ишлатилишидир.

Мавжуд технологиясини афзалликлари ва камчиликларининг муҳокамаси натижалари ва шашир илдизининг кимёвий таркиби бўйича адабиётлардаги маълумотларни ўрганиб чиқиб, қайсики ССМЭдан ташқари углеводлар, кумаринлар, органик кислоталар ва бошқаларни сақлашини инобатга олиб, ферулен субстанциясини ишлаб чиқариш технологик босқичларининг қуйидаги схемаси белгилаб олинди: ўсимлик хом ашёсини 96% этил спиртида экстракция қилиш, экстрактни қуюлтириш, хажмий муносабатда сув билан 1:1 нисбатда суюлтириш, куб қолдиқдан ССМЭ этилацетат билан 2 марта экстракция қилиш, этилацетатли экстрактни қуюлтириш, хроматографик усулда тозалаш, элюатни қуюлтириш ва қуриштириш.

Феруленни хроматографик усулда тозалаш. Мавжуд технологияда хроматографик усулда тозалаш жараёнигача ССМЭ органик кислоталардан тозаланган бўлади. Шунинг учун колонкага солинаётган массадаги ёт моддаларнинг миқдори таклиф этилаётган усулга нисбатан анча кам. Шу сабабли ССМЭни максимал ажратиш ва ёт моддаларни минимал эритувчи самарали элюент танлаб олиш янада қийин вазифа ҳисобланади. Бу вазифани бажариш учун тажрибаларни самарали элюент танлаш бўйича олиб бордилди (6-жадвал).

6-жадвал

Феруленни хроматографик усулда тозалаш учун элюент танлаш

Эритувчилар аралашмаси, хажмга нисбатан		Хом ашё оғирлигига нисбатан унум, %		Куруқ элюатда ССМЭ сақланиши, %
		куруқ элюат	ССМЭ	
Ацетон – бензин	1:3	6,8	5,20	76,5
	1:4	6,2	5,06	81,6
	1:5	5,1	4,19	82,2
Этилацетат – бензин	1:3	8,7	5,23	60,2
	1:4	8,0	5,11	63,9
	1:5	7,3	4,84	66,4
Метанол – бензин	1:3	9,8	5,34	54,5
	1:4	9,1	5,26	57,8
	1:5	8,4	5,14	61,2

6-жадвалдан кўриниб турибдики, метанол ва этилацетатнинг экстракцион бензин билан барча нисбатдаги аралашмаларида куруқ элюат

унуми юқори. Лекин ацетоннинг экстракцион бензин билан аралашмаларига нисбатан ССМЭ сақланиши кам. Қоникарли натижалар ацетон – бензин 1:4 аралашмаси қўлланилганда олинди.

Феруленни хроматографик усулида тозалаш жараёнини оптималлаш. Феруленни силикагелда хроматографик усулида тозалаш жараёнига таъсир қилувчи омилларнинг кўрсаткичларини лотин квадратлар усулининг 3Х3 режасига асосан олиб борган тажрибалар асосида белгилаб олинди.

Қоникарли тозаликдаги элюат куйидаги талаблар остида олинди: сорбцион қатлам бўйининг колонка диаметрига нисбати – 6:1, элюирлаш тезлиги – 45 л/соат м², колонкага солинаётган йиғиндининг сорбентга нисбати – 1:10.

ССМЭни қуритиш ва ферулен субстанциясини олиш. Массаси 100мг ферулен таблеткасидаги ССМЭни терапевтик миқдори 10 мг, яъни таъсир қилувчи ва ёрдамчи моддалар ўртасидаги муносабат 1:10 нисбатни ташкил этади. Агарда ёрдамчи моддаларнинг бир қисми ССМЭни қуритишда қўлланилса, уларнинг орасидаги нисбат ҳам камаяди ва бу билан субстанцияни керакли майдаликгача олиб келиш осонлашади, ҳамда дори шаклида таъсир қилувчи моддаларни тенг тақсимланишига имконият яратилади. Бундан ташқари ССМЭни тўлдирувчи билан қуритиш мазкур жараённи боришини тезлаштиради.

Юқоридаги сабабларга кўра, ферулен олишда ЎзР ССВ томонидан таблетка ва капсулаларни ишлаб чиқаришда қўллаш учун рухсат этилган крахмал, шакар, микрокристаллик целлюлоза (МКЦ), лактоза каби тўлдирувчилардан қўшиш мақсади қўйилди.

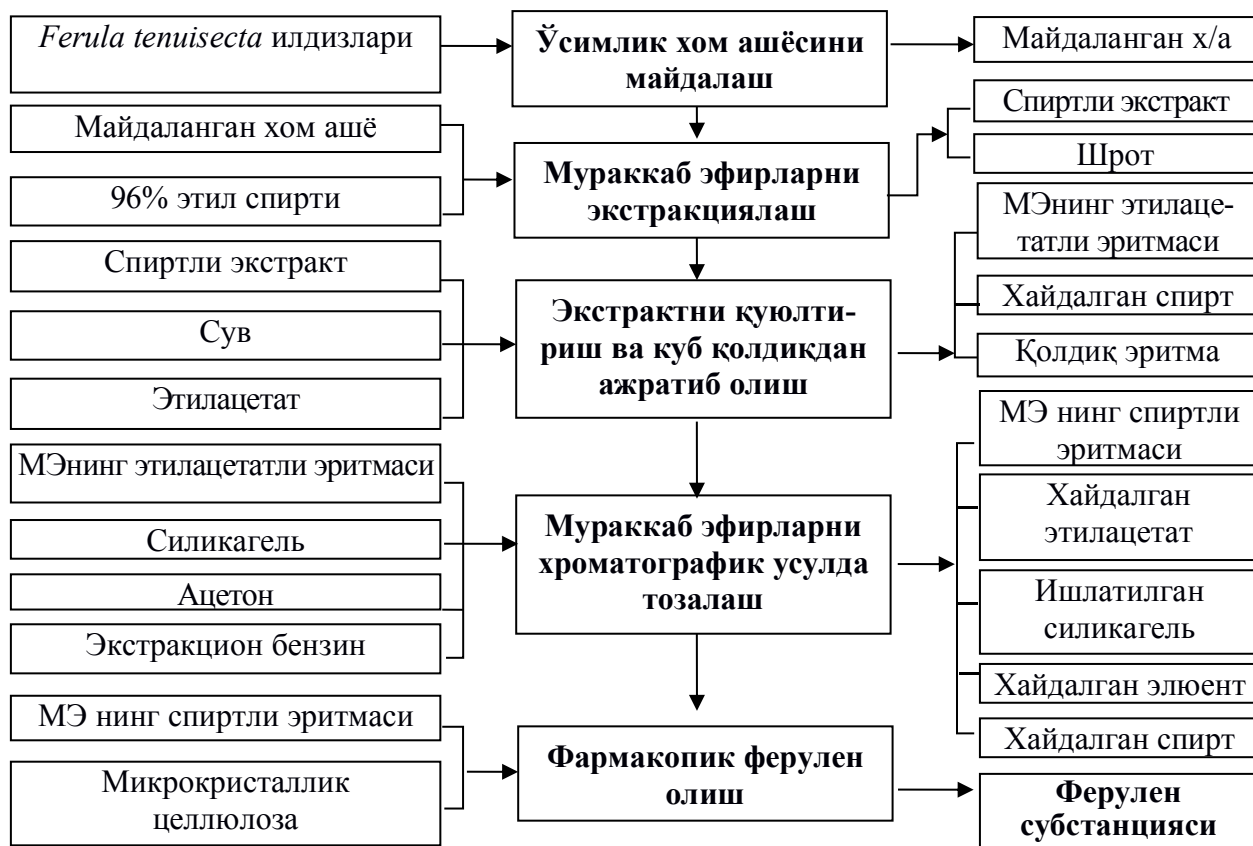
ССМЭга крахмал, шакар ва лактоза қўшиб қуритилганда қийин майдаланадиган ферулен намуналари олинди. Бундан ташқари мазкур намуналарни икки марта майдалаб элакдан ўтказилганда ҳам 20% атрофида майдаланмаган қисми қолади. Элюатнинг қуруқ массаси билан МКЦ 1:1,5 нисбатда қўшиб қуритилган тажрибаларда ижобий натижалар олинди.

Ферулен субстанциясини ишлаб чиқаришининг янги технологик схемасининг баёни. Тажриба натижалари асосида шашир ўсимлигининг илдизидан ферулен субстанциясини олишнинг янги саноат технологияси ишлаб чиқилди (5-расм).

Ҳавода қуритилиб майдаланган ва таркибида 6% мураккаб эфирлар сақлаган 50,0 кг шашир илдизлари хона ҳароратида 6 соатдан тиндириб уч марта 96% спирт билан экстракция қилинади. Филтрланган ва бирлаштирилган 600л миқдоридаги спиртли экстракт 15-17 л қолгунча қуюлтирилади. Куб қолдиқ 15л сув билан суюлтирилади ва ССМЭ 10л олинган этилацетатда 4 марта экстракция қилинади. Миқдори 30 л бўлган ССМЭнинг этилацетатли эритмаси 5-6 л қолгунча қуюлтирилади ва 5 кг силикагель билан аралаштирилади. Ҳосил бўлган масса қуритилади ва майдалик даражаси 0,1-0,15 мм бўлган 35 кг силикагель билан тўлдирилган колонкага жойланади, колонка диаметри 300 мм, бўйи 2000 мм. Ацетон – экстракцион бензиннинг хажмий нисбатдаги 1:4 аралашмасида 5 литрдан фракциялаб элюирланади, жараён назорати юпқа қатламли хроматография усулида олиб борилади. ССМЭни сақлаган фракциялар эритувчиси тўлиқ ҳайдалгунча қуюлтирилади

ва 10 л 96% спиртда эритилади. Қолдиқ ацетон ва экстракцион бензин тўлиқ чиқариб юбориш учун ССМЭнинг спиртли эритмаси 5 л қолгунча қуюлтирилади ва оз-оздан қўшган ҳолда 6,4 кг МКЦ билан массада бир ҳил тақсимлангунча аралаштирилади. Ҳосил бўлган масса эритувчи тўлиқ чиқариб юборгунча қурилади, майдаланади ва элакдан ўтказилади. Натижада таркибида 25% дан кам бўлмаган мураккаб эфирларни сақлаган 9,3 кг ферулен субстанцияси олинади.

Ферулен субстанцияси хом ашё оғирлигига нисбатан 18,6%, ССМЭ хом ашёда сақланишига нисбатан 80% унум билан чиқади.



5-расм. Ферулен субстанциясини ишлаб чиқаришнинг янги технологик схемаси

Хулоса қилганда шуни айтиш мумкинки, янги технологияда технологик босқичлар сони икки мартага, технологик циклнинг бориш вақти 40%га қисқартирилди. Ишлаб чиқилган технологияда аввалгисида ишлатилган қимматбаҳо импорт қилинадиган гексан эритувчиси экстракцион бензинга алмаштирилди. Бундан ташқари ССМЭнинг унумини хом ашёда сақланишига нисбатан 33% дан 80,0% гача (2,4 марта) оширишга эришилди.

ССМЭ асосида паррандаларни тухум қўйишини тезлаштирувчи Рапо-25, Panoroot-50, Panoroot-98 озуқа қўшимчаларини ишлаб чиқиш. Янги Рапо-25 озуқа қўшимчасини ишлаб чиқаришнинг технологик босқичларининг қуйидаги схемаси ишлаб чиқилди: шашир илдизлари 96%ли этил спиртида экстракция қилинади, сув билан суюлтирилади, ССМЭ этилацетатда ажратиш

олинади, этилацетатли экстракт қуюлтирилади ва МКЦ қўшиб қурилади. Мазкур технология асосида 25%дан кам бўлмаган ССМЭни сақлаган озуқа қўшимчаси хом ашё оғирлигига нисбатан 30% унум билан олинади.

Қўшимча сифатида ош тузи қўшиб Panoroot-98, мел қўшиб Panoroot-50 озуқа қўшимчалари ССМЭ асосида тайёрланди.

Диссертациянинг «Ўрганилаётган ўсимликларнинг ер устки қисмларидан фланорин, лемарин, ферулен субстанцияларини олиш технологияларини ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқариш чиқиндиларини утилизацияси» деб номланган олтинчи бобда *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula tenuisecta* ўсимликларининг ер устки қисмларидан фланорин, лемарин, ферулен субстанцияларини олиш технологияларини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотларнинг натижалари муҳокама қилинган ҳамда диссертацияда таклиф этилган технологияларда ҳосил бўладиган чиқиндиларнинг утилизацияси баён этилган.

Pseudosophora alopecuroides, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula tenuisecta* ўсимликларининг ер устки қисмлари илдизларида мавжуд бўлган флавоноид ва ССМЭни сақлайди. Бундан ташқари ўсимликларнинг ер устки қисмлари ҳар йили тикланадиган хом ашё сифатида ер ости органларига нисбатан устунликка эга. Шунинг учун ўсимликларни тўлиқ ишлатиш мақсадида, илдизларини тайёрлаш вақтида чиқинди сифатида ташлаб юбориладиган ер устки қисмлари ўрганилди, ҳамда фланорин, лемарин ва ферулен субстанцияларини ишлаб чиқариш учун қўшимча хом ашё сифатида режалаштирилди. Аммо ўсимликларнинг ер устки қисмлари олинаётган тайёр маҳсулотларга яшил ранг берувчи пигмент моддаларни сақлайди.

Сув-спиртли экстрактдаги яшил рангни йўқотиш усулини ишлаб чиқиш. Органик эритувчиларда (хлороформ, этилацетат ва бошқалар) яхши эрийдиган биологик фаол моддаларни олишда тез-тез экстрактни яшил ранг берувчи моддалардан тозалашдаги муаммолар учрайди. Маълумки экстрактда яшил ранг концентрацияси 50,0% дан юқори бўлган этил спирти билан экстракция қилинганда ҳосил бўлади.

Сув-спиртли экстрактдаги яшил рангни йўқотиш учун фаоллаштирилган кўмир иштирокида тажрибалар олиб борилди (7-жадвал).

7-жадвал

Экстрактдаги яшил рангни йўқотиш учун фаоллаштирилган кўмир билан тозалашда спирт концентрациясининг таъсири

Ўсимлик хом ашёсининг номи, ер устки қисми	Спирт концентрацияси, %									
	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
<i>F. tenuisecta</i>	-	-	-	-	-	-+	+	+	+	+
<i>A. Lehmannii</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>V. alopecuroides</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

*(-) – яшил ранг йўқ, (-+) – кучсиз яшил ранг мавжуд, (+) – яшил ранг мавжуд

7-жадвалдан кўринмоқдаки, концентрацияси 60-70%ли этил спиртини қўллаб экстракция қилинган экстрактлардаги яшил ранг берувчи моддаларни фаоллаштирилган кўмир билан ишлов бериш орқали олиб

ташлаш мумкин.

A. Lehmannii ва *V. alopecuroides* ер устки қисмидан олинган экстрактлардаги яшил рангини тўлиқ йўқотиш учун экстрактадаги куруқ қолдиққа нисбатан 2%, *F. tenuisecta* ер устки қисмидан олинган экстрактга эса экстрактадаги куруқ қолдиққа нисбатан 3% фаоллаштирилган кўмир қўшиб 6 соат ишлов бериш лозимлиги белгиланди.

Яшил рангдан ҳоли қилинган сув-спиртли экстрактлар қуюлтирилади ва юқорида ишлаб чиқилган технологиялар асосида фланорин, лемарин ва ферулен субстанциялари олинади. Шунда хом ашёларнинг оғирликларига нисбатан 0,5% фланорин, 0,3% лемарин, 2,9% ферулен олиш мумкин.

Хулоса қилиб, таъсир қилувчи моддаси органик эритувчиларда яхши эрийдиган воситаларнинг субстанцияларини олишда, доривор ўсимликларни ер устки қисмларини 60-65% этил спиртида экстракция қилиб сўнг сув-спиртли экстрактни фаоллаштирилган кўмир билан ишлов бериш лозим.

Ишлаб чиқилган усул *Ferula kuhistanica*, *F. angrenii* ер устки қисмларидан ССМЭларини, *Silene brahuica*, *Ajuga turkestanica* ер устки қисмларидан экдистероидларни, *F. varia*, *Bidentis tripartitae* ер устки қисмларидан флавоноидларни олишда қўллаб кўрилди ва ижобий натижалар олинди.

Ўрганилаётган ўсимликларни 70%ли этил спиртида экстракция қилишда таъсир қилувчи моддаларнинг унумини 90% дан ошириш учун, камида етти марта экстракция қилиш ёки жараёни интенсификациялаш керак.

Маълумки фармацевтика саноатида ишлаб чиқарилаётган аксарият настойкаларнинг яшил ранги мавжуд бўлади, уни йўқотиш эса маҳсулотнинг товар кўринишини яхшилайти. Бу вазифаларни ечишда мазкур усулни қўллаш тавсия этилади.

ХУЛОСАЛАР

1. Флавоноидларга тўйинган экстракт олиш мақсадида *Pseudosophora alopecuroides* илдизларини кетма-кет экстракция қилиш, яъни ёт моддалардан тозалаш учун хом ашё аввал сувда кейин флавоноидларни ажратиш учун спиртда экстракция қилишдан иборат усул ишлаб чиқилди. Хом ашёда мавжуд флавоноидлар ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини 96% ни ажратиб олиш учун, экстракция тартиботининг юқори кўрсаткичлари тажрибаларни математик режалаштириш усули ёрдамида аниқланди. *Ammothamnus Lehmannii* илдизларидан флавоноидлар йиғиндисини ва *Ferula varia* ер устки қисмидан цинарозидни экстракция қилиш учун самарали экстрагент сифатида 80% ли этил спирти тавсия этилди.

2. Суюқ-суюқ экстракция ва техник маҳсулотни 3% ли спиртда эритиб сўнггра рН 5–7 бўлгунча нордонлаштириб флавоноидларни чўктириш усуллари билан экстрактларни тозалашнинг оптимал схемаси ишлаб чиқилди ва *Pseudosophora alopecuroides* илдизларидан фланорин ҳамда *Ammothamnus*

Lehmannii илдизларидан лемарин олишнинг саноат технологияларида қўллашга тавсия қилинди.

3. Экстракцион бензин билан ишлов бериб техник цинарозидни чўктириб, сўнгра техник маҳсулотни ацетон-сув (3:1) аралашмасида фаоллаштирилган кўмир иштирокида кристаллаб юқори унум билан бир хил сифатга эга цинарозид препаратини субстанциясини олиш имконияти яратилди.

4. Мураккаб эфирларни ацетон – экстракцион бензин 1:4 аралашмаси ёрдамида силикагелда хроматографик усулда тозалаб ва куруқ элюатга нисбатан 1:1,5 микросталлик целюлоза аралаштириб элюатни куришти орқали ферулен субстанциясини олиш технологияси такомиллаштирилди. Ушбу технологияда мавжуд усулга нисбатан босқичлар сони икки марта қисқартиришга ва сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирларини унуми 2,4 баробарга оширишга эришилди.

5. *Ferula tenuisecta* илдизларидан олинган сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари асосида паррандаларнинг тухум қўйишини тезлаштирувчи озугага қўшимчалари ишлаб чиқилди ва Франциянинг «LATOXAN» фирмасига 30 кг «Pano-25», 1500 кг «Panoroot-50» ва 2000 кг «Panoroot-98» экспорт қилинди.

6. Таъсир қилувчи моддаси органик эритувчиларда яхши эрийдиган субстанцияларни олишда, сув-спиртли экстрактнинг яшил рангини йўқотиш усули ишлаб чиқилди. Бунинг учун, ўсимлик хом ашёсининг ер устки қисмини 60-75%ли этил спиртда экстракция қилиб, куруқ қолдиққа нисбатан 3% фаоллаштирилган кўмир билан 6 соат давомида ишлов бериш лозимлиги белгиланди.

7. Тадқиқ этилган субстанцияларнинг асосий таъсир қилувчи моддаларини сифат ва миқдорий таҳлили усуллари ишлаб чиқилди ва технологик босқичларни назорати ҳамда препаратларни стандартизациясида фойдаланишга тавсия этилди.

8. Олинган натижалар асосида яратилган дори воситаларнинг субстанцияларини ишлаб чиқариш тизимлари ташкиллаштирилди ва ушбу тизимда 1,25 кг фланорин, 0,55 кг цинарозид ва 0,9 кг ферулен субстанциялари ишлаб чиқарилиб истеъмолчига етказиб берилди.

Адабиётлар рўйхатида диссертацияни шакиллантиришда фойдаланилган 260 та илмий манбалар келтирилган.

Диссертациянинг **иловалар** қисмида патентлар, ишлаб чиқилган технологияларнинг тадбиқи бўйича далолатномалар ва ваколатли Давлат идоралари томонидан тасдиқланган меъёрий-техник хужжатларнинг нусхалари келтирилган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 27.06.2017.К/В/Т.37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ
ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА,
ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ХАЛИЛОВ РАВШАНЖОН МУРАТДЖАНОВИЧ

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИЙ
ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ФЛАВОНОИДОВ И ТЕРПЕНОИДОВ
ИЗ РАСТЕНИЙ ВИДОВ СЕМЕЙСТВ *FABACEAE* И *APIACEAE***

02.00.10 – Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ТЕХНИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.DSc/K198

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biochem.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:

Маматханов Ахматхон Умарханович
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сагдуллаев Баходир Тахирович
доктор технических наук

Кариева Ёкут Саидкаримовна
доктор фармацевтических наук

Гафуров Махмуджан Бакиевич
доктор химических наук

Ведущая организация:

**Узбекский химико-фармацевтический
научно-исследовательский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc 27.06.2017.К/В/Т.37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ (адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел. (99871) 262 35 40, факс (99871) 262 70 63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (регистрационный номер № _____). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел. (99871) 262 35 40, факс (99871) 262 70 63).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2018 года
(реестр протокола рассылки _____ от _____ 2018 года)

Ш.И.Салихов

Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., академик

М.И. Асраров

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., профессор

А.А.Ахунов

Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора наук(DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире возросший интерес к фитотерапии неслучаен, поскольку биологически активные вещества из растительного сырья имеют ряд преимуществ перед синтетическими препаратами. В состав лекарственных растений входят природные вещества, необходимые организму для нормальной жизнедеятельности. Поэтому одной из важнейших задач фармацевтической промышленности является внедрение в практику производства новых биоактивных веществ и дальнейшее усовершенствование существующих технологий на основе научного подхода, обеспечивающего значительное улучшение качества готовой продукции и её биологической эффективности.

На сегодняшний день в мире выделение флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, определение их биологической активности, а также создание и внедрение в практику стандартизованных лекарственных препаратов являются одной из актуальных проблем. В связи с этим разработка технологий получения новых лекарственных препаратов и кормовых добавок из растений *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula varia*, *Ferula tenuisecta*, произрастающих на территории Узбекистана, и их стандартизация имеют важное научно-практическое значение в таких отраслях как фармацевтическая промышленность, медицина, сельское хозяйство.

В Узбекистане были приняты широкие меры по обеспечению населения отечественными фармацевтическими продуктами и достигнуты значительные результаты, в том числе учеными Института химии растительных веществ на основе растений, произрастающих на территории Узбекистана, разработаны такие лекарственные препараты, как «Тефэстрол», «Экдистен», «Олигвон», «Галантамин», «Катацин». Необходимо отметить, что несмотря на эти достижения, субстанции лекарственных препаратов, производимых в Республике, являются в основном импортными. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан поставлены задачи по улучшению дальнейшего развития фармацевтической промышленности, обеспечению населения и медицинских учреждений дешевыми высококачественными лекарственными препаратами и медицинскими товарами. В связи с этим одной из важнейших проблем является удовлетворение потребности населения дешевой фармацевтической продукцией путем создания новых лекарственных средств из местного сырья, не уступающих по активности зарубежным аналогам.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-2595 от 16 сентября 2016 года «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы» и Указе Президента № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных исследований по теме диссертации¹. Научные исследования, направленные на изучение химии флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, определение их биологической активности, а также организацию производства новых, разработанных на их основе препаратов с учетом требований фармацевтической промышленности и медицины, осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi (США), Institute Jean-Pierre Bourgin (Франция), Faculty of Pharmaceutical Sciences the University of Tokushima (Япония), Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry (Китай), Chungnam National University, Pusan National University (Корея), Сургутском государственном университете (Россия).

В результате проведенных в мире исследований в области фитохимического изучения флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов получен ряд научных результатов, в том числе: из растительного сырья выделены и доказаны структуры флавоноидов (Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi, США); разработаны методы стандартизации препаратов на основе флавоноидов (Сургутский государственный университет, Россия); определены химические и биологические свойства сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов (University of Tokushima, Япония); созданы и внедрены в медицинскую практику лекарственные препараты на основе флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов (Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Китай).

В мире работы по разработке лекарственных препаратов на основе флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов проводятся по ряду приоритетных направлений, в том числе: определение биологической активности выделенных из растительного сырья веществ; разработка экономически выгодных технологий производства субстанций на основе веществ, обладающих биологической активностью; усовершенствование существующих технологий; стандартизация получаемых продуктов и разработка пакета нормативно-технической документации.

Степень изученности проблемы. Научным исследованиям по изучению химической структуры, физических свойств и биологической активности флавоноидов и терпеноидов из видов растений семейств *Fabaceae* и *Ariaceae*, а также разработке на их основе новых лекарственных препаратов посвящены научно-исследовательские работы.

¹Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации оформлен на основании данных www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content и других источников.

Зарубежными учеными P.G. Macander, P.G. Pietta, J.Jr. Souza, M.M. Ferreira, S.Das, M.K Basu, J.G. Diaz, B.M. Fraga, M.Miski, A.Ulubelen, T.J. Mebry, K.Tamemoto, Y.Takaishi, B.Chen, K.Kawazoe, H.Shibata, T.Higuti, G.Honda, Y.Takeda из растений выделены флавоноиды и сложные эфиры сесквитерпеновых спиртов и изучена их биологическая активность. Японскими учеными I. Munekazu, O. Masayoshi, T. Toshiyoki из *Pseudosophora alopecuroides* выделены флавоноиды алопекурон А, алопекурон В, алопекурон С, алопекурон D, алопекурон Е, алопекурон G, 21- гидрогигенистеин, Е виниферин и доказано их структурное строение. Наличие гипогликемической и гиполипидемической активности цинарозида показано корейскими учеными Jae Sue Choi1, Han Suk Young, Byung Woo Kim.

В странах СНГ исследования, посвященные выделению флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, изучению биологической активности и созданию лекарственных средств на их основе, проведены А.С. Щекатихиной, М.Н. Запрометовым, Т.М. Власовой, В.Г. Минаевой, Е.Г. Доркиной, В.П. Куцрченко, В.В. Кугач, Г.Я. Мечиковой, Т.А. Степановой, Н.И. Никульшиной, В.И. Ищенко, А.И. Калиновским, Л.П. Пономаренко, В.А. Стоник, Н.В. Корожан, С.В. Серкеревым.

В Узбекистане в изучении химического состава растений *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula varia*, *Ferula tenuisecta* большая заслуга принадлежит Э.Х. Батирову, М.П. Юлдашеву, Г.К. Никонову, А.И. Саидходжаеву, А.Ю. Кушмуродову, В.М. Маликову, Л.А. Головиной, А.Ш. Кадилову, А.У. Бабекову, Б.М. Кенешову, С. Кучкарову, Ю.К. Кушмуродову, Х.А. Асланову, Н.Д. Абдуллаеву. В определение биологической активности выделенных этих химических веществ большой вклад внесли В.Н. Сыров, Ф.Н. Джахангиров, А.Г. Курмуков, Х.С. Ахмедходжаева, Ж. Режепов, С.М. Юсупова, а в разработку производства на их основе лекарственных препаратов и методов стандартизации - Ш.Ш. Сагдуллаев, А.У. Маматханов, Л.Д. Котенко.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ прикладных и инновационных проектов Института химии растительных веществ по теме: ГНТП № А-10-101 «Разработка, создание и подготовка к широкому внедрению в медицинскую практику нового отечественного фитопрепарата Ферулен для лечения аденомы и рака предстательной железы» (2006-2008); ГНТП №А-10-145 «Разработка промышленных технологий гепатопротекторного препарата фланорин и гипоазотемического препарата цинарозид. Проведение клинических испытаний и внедрение» (2006-2008); ГНТП № ФА-А11-Т113 «Создание препарата Ферулен для лечения аденомы и рака предстательной железы, а также гепатопротекторного и адаптогенного препаратов из местных растений *Ammothamnus Lehmannii* и *Silene*

brahuica» (2009-2011); № И6-ФА-Т-009 «Организация производства субстанции ферулена» (2016-2017).

Целью исследования является разработка технологий производства субстанций гепатопротекторного и желчегонного действия «Фланорин», «Лемарин», гипоазотемического действия «Цинарозид», усовершенствование технологии производства субстанции антипростатического действия «Ферулен», а также разработка кормовых добавок для применения в птицеводстве.

Задачи исследования заключаются в следующем:

определение основных факторов, влияющих на процесс экстракции флавоноидов и суммы сложных эфиров из объектов исследования, и оптимизация процесса экстракции;

установление оптимальных методов очистки экстрактов, полученных из объектов исследования;

разработка и внедрение промышленных технологий производства субстанций препаратов «Фланорин» из корней *Pseudosophora alopecuroides*, «Лемарин» из корней *Ammothamnus Lehmannii* и «Цинарозид» из надземной части *Ferula varia*;

разработка усовершенствованной технологии производства субстанции «Ферулен» из корней *Ferula tenuisecta* и внедрение в медицинскую практику;

разработка и внедрение промышленной технологии производства кормовых добавок «Pano-25», «Panoroot-50», «Panoroot-98» на основе сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов для повышения яйценоскости птиц;

разработка метода удаления зеленой окраски из водно-спиртового экстракта, с последующим получением субстанций фланорина, лемарина и ферулена из надземных частей исследуемых растений;

составление и утверждение нормативно-технической документации (временные фармакопейные статьи (ВФС), опытно-промышленные регламенты, технические условия, технологические инструкции) разрабатываемых препаратов.

Объектами исследования являются лекарственные растения *Pseudosophora alopecuroides* L. (псевдософора лисохвостная), *Ammothamnus Lehmannii* Bunge. (аммотамнус Леманна), *Ferula varia* (Schrenk) Trautv. (ферула изменчивая), *Ferula tenuisecta* Eug. Kor. (ферула тонкорассеченная), произрастающие на территории Республики Узбекистан.

Предметом исследования являются изучение и оптимизация процессов экстракции флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, а также очистки экстрактов из объектов исследований.

Методы исследования. В диссертации для разработки технологий получения субстанций применены технологические методы, такие как экстракция в системах твердое тело – жидкость, жидкость – жидкость, процессы осаждения, хроматографического разделения, кристаллизации,

сушки. Для оптимизации процессов технологических стадий применены методы математического моделирования эксперимента по Боксу–Уилсону и с помощью плана типа латинский квадрат 3X3. Выход биологических активных веществ, контроль производства и стандартизация разрабатываемых субстанций осуществлены с использованием методов тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, спектрофотометрии и титрования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

разработан метод последовательной экстракции сырья водой для удаления основных примесей и спиртом в качестве избирательного экстрагента для извлечения флавоноидов из корней *Pseudosophora alopecuroides*, позволяющего получить экстракт, насыщенный флавоноидами;

доказана возможность фракционирования целевых продуктов в системе экстракции жидкость – жидкость путём изменения полярности экстрагента и удаления зеленой окраски водно-спиртового экстракта;

разработана промышленная технология получения субстанции препарата лемарин на основе флавоноидов корней *Ammothamnus Lehmannii*;

установлены оптимальные условия очистки экстракта из надземной части *Ferula varia* и кристаллизации субстанции цинарозида, обеспечивающие получение стабильного продукта с его высоким выходом;

установлены условия хроматографической очистки сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов на силикагеле и сушки с добавлением наполнителя, обеспечивающие получение субстанции ферулена упрощенной технологией;

разработаны кормовые добавки «Pano-25», «Panoroot-98» и «Panoroot-50» на основе сложных эфиров сесквитерпеноидных спиртов из корней *Ferula tenuisecta* для повышения яйценоскости птиц.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

по разработанным технологиям на Опытном производстве Института химии растительных веществ смонтированы линии производства субстанций разработанных препаратов, на которых доказана воспроизводимость разработанных технологий с получением 5 серий субстанций, отвечающих требованиям нормативно-технической документации;

в Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан представлены проекты ВФС на субстанцию «Фланорин», лекарственную форму «Таблетки фланорина 0,05 г» и сырье для получения субстанции фланорина «Корневища с корнями псевдософоры лисохвостной», проведены клинические испытания. Разработан промышленный регламент производства субстанции препарата фланорин;

Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан утверждены ВФС 42Уз-2894-2016 «*Ferula varia*» на сырье для получения цинарозида, ВФС 42Уз-2895-2016 на субстанцию «Цинарозид» и ВФС 42Уз-2896-2016 на лекарственную форму «Таблетки нефроцизина 0,05 г»;

согласно протоколу клинических испытаний ЦИЗД № 46/6. ПС/41. Уз. 2011/214 от 15.04.2011 г. клинические испытания лекарственной формы цинарозида (таблетки нефроцизина) успешно проведены в Республиканском научно-практическом центре нефрологии, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии МЗ РУз, Городской нефрологической больнице;

Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан утверждены временные фармакопейные статьи: ВФС 42Уз-2763-2015 на субстанцию «Ферулен» и ВФС 42Уз-2764-2015 на лекарственную форму «Таблетки ферулена 0,04 г»;

решением Президиума Фармакологического комитета МЗ РУз № 16 от 4.10.2012 года и № 4 от 26.02.2014 года проведены клинические испытания препарата ферулен в Республиканском онкологическом научном центре и Ташкентском городском онкологическом диспансере;

разработан стандарт организации Ts 03535440-016:2013 на кормовую добавку «Panoroot-50» и зарегистрирован в «O'ZSTANDART AGENTLIGI» под номером 112/000604 от 07.11.2013 года;

Достоверность результатов исследования. Достоверность разработанных технологий доказана при серийном производстве субстанций на смонтированных линиях опытного производства Института, и качество образцов субстанций проверено в аккредитованных лабораториях Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан и «O'ZSTANDART AGENTLIGI» при утверждении нормативно-технической документации.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов заключается в том, что экспериментально доказана возможность удаления зеленой окраски водно-спиртовых экстрактов при получении субстанций препаратов из надземных частей растительного сырья, действующие вещества, которых хорошо растворимы в органических растворителях. Результаты диссертационной работы также направлены на развитие учебных и научно-исследовательских работ в области биотехнологии и фармацевтики, относящихся к флавоноидам и сложным эфирам сесквитерпеновых спиртов.

Практическая значимость результатов заключается в том, что разработаны и предложены в медицинскую практику новые препараты фланорин и лемарин – гепатопротекторного и желчегонного действия, цинарозид – гипоазотемического действия, а также в отрасль птицеводства предложены кормовые добавки Pano-25, Panoroot-98, Panoroot-50, повышающие яйценоскость птиц. Создание данных препаратов на основе растительного сырья, произрастающего на территории Узбекистана, в определенной степени способствует выполнению программ по локализации лекарственных средств в Республике.

Внедрение результатов исследований. На основе полученных научных результатов по разработке технологий выделения субстанций из

исследуемых объектов:

на способ получения субстанции «Фланорин» получен патент Агенства по интеллектуальной собственности Респубики Узбекистан (№ IAP 04077 от 29.01.2010). Результаты научных исследований дали возможность разработать новый лекарственный препарат для лечения заболеваний печени;

на технологию производства субстанции «Цинарозид» получен патент Агенства по интеллектуальной собственности Респубики Узбекистан (№ IAP 04785 от 31.12.2013). В результате это дало возможность локализации в республике препаратов гипоазотемического действия;

на свойство лечения аденомы и рака предстательной железы препарата «Ферулен» получен патент Агенства по интеллектуальной собственности Респубики Узбекистан (№ IAP 04871 от 30.05.2014). Результаты научных исследований дали возможность разработать природный антипростатический препарат, безопасный по сравнению с синтетическими препаратами данного типа;

получено разрешение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на производство субстанций лекарственных препаратов «Ферулен», «Цинарозид» и «Фланорин» и их использование в медицинской практике (справка АК «Узфармсаноат» № МД-06/3073 от 03.11.2017г.). Результаты позволили производить готовые лекарственные формы данных препаратов на предприятии «NIKA PHARM»;

разработан стандарт организации (Ts 03535440-016:2013) на кормовую добавку «Panogoot-50» и зарегистрирован в «O'ZSTANDART AGENTLIGI» под номером 112/000604. Результаты научных изысканий дали возможность экспорта кормовых добавок, применяемых в птицеводстве, французской фирме «LATOXAN».

Апробация результатов исследования. Результаты исследования изложены в виде докладов и прошли апробацию на 10 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях, а также отчетах прикладных и инновационных проектов.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликована 61 научная работа, из которых 17 научных статей, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (DSc), в том числе 5 статей – в международных журналах, получено 3 патента, утверждены 5 временных фармакопейных статей и 1 стандарт организации.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 199 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенных исследований, описаны цель и задачи исследования, объект и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, приведены данные о внедрении в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, а также технологии их получения»** изложены литературные данные об общей классификации, фармакологических свойствах флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, а также препаратах на их основе. Обсуждены способы экстракции флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, методы очистки экстрактов на примере анализа известных технологий получения биологически активных веществ. Кроме того описаны места произрастания, сырьевой запас, внешние признаки, химический состав и применение в народной медицине объектов исследований *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula varia*, *Ferula tenuisecta*, а также приведены данные о растворителях, реактивах, материалах, использованных при проведении исследований.

Во второй главе диссертации под названием **«Разработка технологии получения субстанции фланорина из корней *Pseudosophora alopecuroides*»** обсуждены результаты исследований по разработке технологии получения субстанции фланорина.

Фланорин – гепатопротекторный и желчегонный препарат, получаемый из корней *Pseudosophora alopecuroides* L. Действующим веществом препарата является сумма флавоноидов, состоящая из вексибидина, вексобинола, аммотамнидина, глаброла, изобавахина, трифолиризина и лютеолина.

Для экспериментов было использовано сырье с содержанием суммы флавоноидов 3,0 % и лютеолина – 0,017 % от массы сырья.

Процесс облагораживания сырья. В корнях псевдософоры лисохвостной, помимо флавоноидов, содержится значительное количество алкалоидов, углеводов и других водорастворимых веществ, от которых освобождались экстракцией сырья водой. Поэтому изучено влияние температуры на процесс экстракции водой на выход водорастворимых веществ и флавоноидов (табл. 1).

Несмотря на то, что изучаемые флавоноиды практически не растворяются в воде, из данных, представленных в табл. 1, видно, что флавоноиды при экстракции сопутствующих веществ при комнатной температуре (20-30 °С) извлекаются в незначительном количестве. Однако с повышением температуры извлечения выход флавоноидов повышается. Поэтому было выбрано экстрагирование водой при комнатной температуре.

Таблица 1

Влияние температуры на процесс экстракции водорастворимых веществ и суммы флавоноидов из корней псевдософоры лисохвостной

Температура экстракции, °С	Выход, % к массе сырья			Выход суммы флавоноидов, % от содержания в сырье
	водорастворимых веществ	лютеолин	суммы флавоноидов	
20-30	28,8	0,0007	0,123	4,1
30-40	30,1	0,0014	0,258	8,6
40-50	32,9	0,0021	0,366	12,2
50-60	35,4	0,0027	0,474	15,8

Эксперименты по изучению динамики экстракции водой показали, что при 4-кратной экстракции извлекается более 25% водорастворимых веществ от массы сырья. Причем, необходимое время настаивания при первом и втором контакте фаз составляет 4 ч, при третьем – 3 ч и при четвертом – 2 ч.

Процесс экстракции флавоноидов из корней псевдософоры лисохвостной. Изучены факторы, влияющие на процесс экстракции суммы флавоноидов из очищенного сырья (табл.2).

Таблица 2

Параметры экстракции флавоноидов из корней псевдософоры лисохвостной

Изучаемые параметры	Выход экстрактивных веществ к массе исходного сырья, %	Выход суммы флавоноидов, %	
		от содержания в исходном сырье	от содержания в очищенном сырье
Подбор экстрагента			
Метанол	12,6	81,22	85,61
Этанол: 95%	12,2	80,97	85,26
90 %	12,4	80,16	84,21
80 %	13,2	76,41	80,35
70 %	13,8	72,65	76,49
60 %	14,6	68,78	72,28
Н-бутанол	8,2	71,48	75,09
Хлороформ	5,6	44,00	48,16
Подбор степени измельчения сырья			
Менее 2 мм	12,4	78,66	82,81
2 – 4 мм	12,3	80,20	84,21
4 – 6 мм	12,1	76,55	80,35
6 – 8 мм	11,8	72,52	76,14
Не измель.	11,4	69,79	73,33
Влияние температуры на процесс экстракции			
20-30 °С	10,90	80,17	84,20
30-40 °С	12,30	81,25	85,64
40-50 °С	15,40	81,72	85,96
50-60 °С	16,60	81,98	86,28

Как следует из табл. 2 при экстракции 90%-ным этиловым спиртом и метанолом выход суммы наибольший, учитывая токсичность метанола, выбран 90%-ный этиловый спирт.

Из табл. 2 также видно, что при экстракции не измельченного и крупно измельченного сырья процесс проходит медленно. Из измельченного сырья размером частиц менее 2 мм флавоноиды извлекаются быстрее, однако из-за плотной укладки сырья процесс фильтрации экстракта затрудняется. Наилучшие данные получены при размере частиц 2-4 мм.

Результаты, приведенные в табл. 2, показали, что экстракция при температуре 70 °С ускоряет истощение сырья, однако полученный экстракт содержит большое количество сопутствующих веществ, что приводит к затруднению выделения флавоноидов. Экстрагирование при 20-40 °С – наиболее оптимальное.

Оптимизация процесса экстракции. Для оценки степени влияния факторов на экстракцию флавоноидов из корней псевдософоры лисохвостной применяли метод математического планирования эксперимента по Боксу–Уилсону. При этом выбрали следующие факторы: X_1 – степень измельчения сырья (2, 4, 6 мм); X_2 – продолжительность процесса (8, 6, 4 час); X_3 – температура экстракции (50, 35, 20 °С); X_4 – концентрация спирта (95, 90, 85 %); X_5 – соотношение высоты экстрактора к диаметру (1:1, 1:2, 1:3).

Эксперименты проводили с генерирующими соотношениями $X_4 = X_1X_2$ и $X_5 = -X_1X_2X_3$, типа 2^{5-2} и получили следующее уравнение регрессии:

$$Y = 30,1 + 4,24 X_1 + 7,9 X_2 - 0,4 X_3 + 4,5 X_4 + 0,56 X_5$$

Динамика экстракции. Для определения равновесия при каждом контакте фаз изучена динамика процесса экстракции флавоноидов (табл. 3).

Таблица 3

Выход флавоноидов в зависимости от времени

Выход суммы флавоноидов, % от содержания в сырье	Время настаивания, ч						
	0,5	1	2	3	4	5	6
Первый контакт фаз	-	23,37	35,61	41,30	45,20	47,71	47,71
Второй контакт фаз	-	12,71	19,00	21,98	23,55	23,55	
Третий контакт фаз	-	7,21	10,59	12,14	12,14		
Четвертый контакт фаз	-	4,61	6,62	6,62			
Пятый контакт фаз	1,60	3,60	3,60				

Исходя из результатов, приведенных в табл. 3, установлено, что необходимое время настаивания при первом контакте фаз составило 5 часов, при втором контакте фаз – 4 часа, при третьем – 3 часа, при четвертом – 2 часа и при пятом – 1 час. За пять сливов степень извлечения составила 93,0 %.

Очистка экстракта. При изучении процесса извлечения суммы флавоноидов из кубового остатка экстракта наилучшие показатели получены при использовании смесей хлороформ – метанол 1:1 и хлороформ – изопропиловый спирт 1:1 (табл. 4). Однако во время экстракции потери метанола больше. Поэтому выбрана смесь хлороформ – изопропиловый спирт 1:1. При изучении динамики процесса установлено, что для извлечения флавоноидов из кубового остатка необходимо не менее шести экстракций смесью хлороформ – изопропиловый спирт 1:1.

Таблица 4

**Подбор экстрагента для извлечения суммы флавоноидов из
кубового остатка экстракта корней псевдософоры лисохвостной**

Органические растворители и их смеси	Выход сухой массы суммы флавоноидов от массы сырья, %	Содержание суммы флавоноидов в сухой массе, %
Этилацетат		Осмолилось
Н-бутанол		Осмолилось
Хлороформ	2,88	26,32
Хлороформ - метанол 1:1	5,02	38,08
Хлороформ - метанол 1:2	4,49	31,29
Хлороформ – изопропанол 1:1	4,90	36,71
Хлороформ - изопропанол 1:2	4,30	34,10

Осаждение флавоноидов. Высушенный экстракт, полученный смесью хлороформ–изопропиловый спирт (технический фланорин), трудно подвергается сушке, а высушенная масса трудно измельчается. Поэтому из экстракта флавоноиды осаждали следующим образом: экстракт сгущали до постоянного веса, растворяли 3%-ным водным раствором едкого калия и осаждали флавоноиды нейтрализацией 5%-ным водным раствором соляной кислоты до значения pH 5-7. Осадок отфильтровывали и промывали дистиллированной водой. В данном процессе определяющим фактором является величина pH среды, которая должна находиться в интервале 5-7.

Описание технологии получения фланорина. На основе полученных результатов разработан промышленный способ получения субстанции фланорина из корней с корневищами псевдософоры лисохвостной (рис. 1).

Воздушно-сухие корни с корневищами псевдософоры лисохвостной измельчают на молотковой мельнице (1), взвешивают на весах (2) 50,0 кг и загружают через верхний люк экстрактора (3).

В экстрактор (3) заливают 300 л очищенной воды. Экстрагируют в течение 6 часов при комнатной температуре. Первый экстракт сливают, в экстрактор (3) заливают новую порцию (150 л) очищенной воды и проводят вторую экстракцию аналогично первой. Экстракцию водой повторяют еще два раза аналогично первым двум экстракциям.

После экстракции водой создают вакуум внутри экстрактора (3). Затем передают пар на рубашку экстрактора (3) и отгоняют остаток воды. Сырьё высушивается до влажности сырья не более 8 %.

В экстрактор (3) с очищенным и высушенным сырьем подают 140 л 90%-ного этанола из мерника (4). Экстракцию суммы флавоноидов проводят в течение 6 ч. Первый этанольный экстракт в количестве 100 л отфильтровывают через фильтр (7) в сборник (8). В экстрактор (3) заливают из мерника (4) 100 л 90%-ного этилового спирта и проводят вторую экстракцию, затем проводят третью, четвертую и пятую экстракции аналогично первой. Получают 500 л отфильтрованного спиртового раствора суммы флавоноидов.

мерника (15). Щелочной раствор флавоноидов загружают в кристаллизатор (16) и из мерника (17) небольшими порциями подают раствор соляной кислоты до значения pH 5-7. При этом флавоноиды выпадают в осадок.

Осадок фильтруют на нутч-филт্রে (18), затем промывают 5л очищенной воды, сушат на воздухе в течение суток, измельчают в ножной мельнице (19), сушат при температуре 50-60 °C в сушильном шкафу (20) и упаковывают.

Выход субстанции фланорина составляет 4,0% к массе сырья, содержание суммы флавоноидов – 50,0%, лютеолина – 0,8%.

Изучение количественного изменения флавоноидов в корнях с корневищами псевдософоры лисохвостной по фазам вегетации показало, что заготовку сырья следует производить в октябре-ноябре.

Проведен постадийный контроль производства фланорина по разработанной технологии и выявлено, что на стадии экстракции сырья водой потери флавоноидов составляют всего 1,4 % от содержания в сырье или 0,07 % от массы сырья. При этом потери лютеолина больше, чем других флавоноидов. Выход суммы флавоноидов составляет более 80 % от содержания в сырье.

В третьей главе диссертации под названием **«Разработка технологии получения субстанции лемарина из корней *Ammothamnus Lehmannii*»** обсуждены результаты экспериментов по разработке технологии получения субстанции лемарина.

Действующим веществом субстанции лемарина являются флавоноиды леманин, аммотамнидин и лютеолин. Лемарин применяется в качестве гепатопротекторного и желчегонного средства. Результаты фармакологических исследований также показали антигельминтную активность лемарина.

В используемом для экспериментов сырье содержание суммы флавоноидов составило 3 % в пересчете на стандарт леманина.

Процесс экстракции флавоноидов из корней аммотамнуса Леманна. Установлено, что для извлечения флавоноидов из корней аммотамнуса Леманна экстракцию необходимо проводить 80%-ным этанолом пятикратно при комнатной температуре. При этом необходимое время настаивания при первом контакте фаз составило 6 часов, при втором и третьем контактах фаз - 4 часа, при четвертом – 3 часа, пятом – 2 часа. За пять сливов степень извлечения составила более 96,0 %, что вполне приемлемо для стадии экстракции.

Очистка экстракта. Установлено, что для эффективного извлечения суммы флавоноидов из кубового остатка экстракта из корней аммотамнуса Леманна необходимо не менее пяти экстракций бутанолом (рис. 2).

Осаждение флавоноидов. Из густого бутанольного экстракта (технический лемарин) флавоноиды осаждали аналогично методу осаждения флавоноидов в субстанции фланорина.

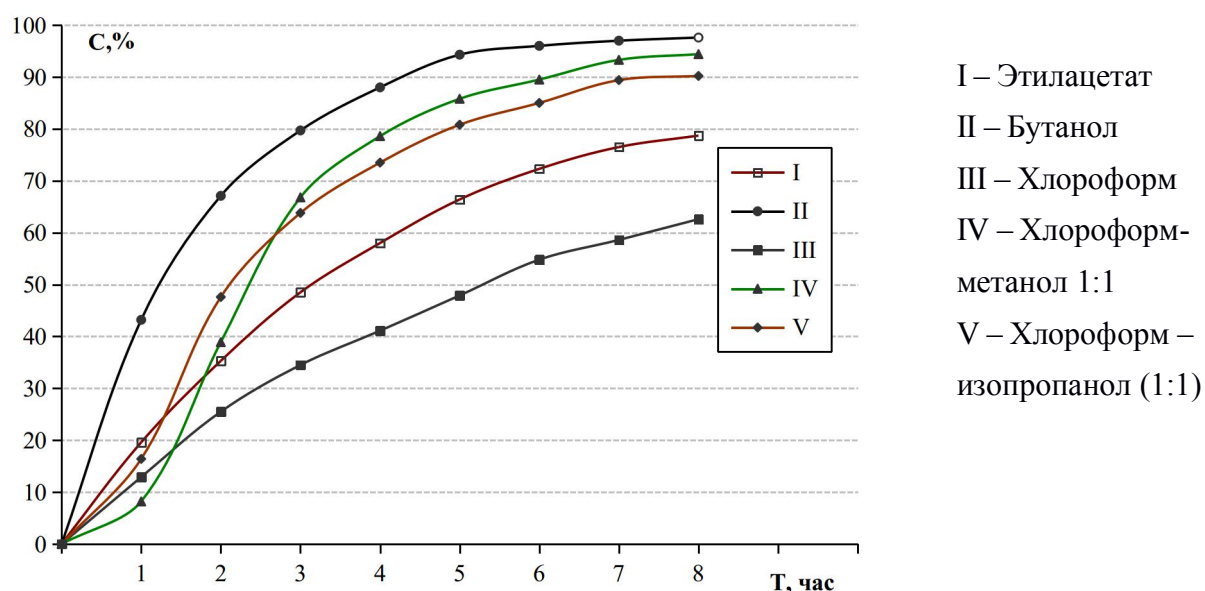


Рис. 2. Динамика извлечения флавоноидов

Описание технологии получения лемарина. На основе полученных результатов разработан промышленный способ получения лемарина из корней аммотамнуса Леманна.

Воздушно-сухое сырье измельчают, взвешивают 50,0 кг, загружают в экстрактор, в который заливают 200 л 80%-ного этанола. Экстракцию суммы флавоноидов проводят в течение 6 ч. Первый этанольный экстракт в количестве 150 л отфильтровывают. В экстрактор заливают 150 л 80%-ного этилового спирта и проводят вторую, затем третью, четвертую и пятую экстракции аналогично первой. Получают 750 л отфильтрованного спиртового экстракта, который передают порциями по 20-25 л в вакуум - выпарной аппарат. Сгущенный спиртовый экстракт (50 л) сливают в реактор и разбавляют 25 л очищенной воды. Флавоноиды из водного раствора экстрагируют бутанолом шестикратно по 35 л. Бутанольные экстракты (210 л) сгущают до густой массы и растворяют щелочным раствором. Щелочной раствор загружают в кристаллизатор, где небольшими порциями нейтрализуют соляной кислотой до pH 5-7. При этом флавоноиды выпадают в осадок, который фильтруют, промывают дистиллированной водой, затем сушат и измельчают. Получают 2,05 кг субстанции лемарина с содержанием суммы флавоноидов 50,2%.

В четвертой главе диссертации под названием «**Разработка технологии получения субстанции цинарозида из надземной части *Ferula varia***» обсуждены результаты экспериментов по разработке технологии производства субстанции цинарозида.

Цинарозид (лютеолин-7-О-β-D-глюкопиранозид) применяется в качестве гипотензивного средства.

В используемом для экспериментов сырье содержание цинарозида составило 1,3% от массы сырья.

Процесс экстракции цинарозида. Установлены следующие параметры экстракции цинарозида из надземной части (н/ч) ферулы изменчивой: экстрагент – 80% этиловый спирт; степень измельченности сырья – 2-6 мм; температура процесса – 20-40 °С.

Оптимизация процесса экстракции цинарозида. Для определения условий максимального выхода цинарозида из н/части ферулы изменчивой провели оптимизацию по методу Бокса–Уилсона.

После статистической обработки экспериментальных данных получено следующее уравнение регрессии: $Y = 35,82 + 3,62X_1 + 3,87X_2 + 5,59X_3$

Были вычислены коэффициенты регрессии однородности дисперсии по критерию Кохрена ($G_{\text{экс}} < G_{\text{кр}} : 0,2805 < 0,6798$) и адекватности модели по критерию Фишера ($F_{\text{экс}} < F_{\text{таб}} : 4,49 < 4,5$).

По количественному вкладу факторы располагались так: концентрация спирта > продолжительность процесса > температура экстракции > степень измельчения сырья. Выход цинарозида составил 51,2 % при первом контакте фаз.

Динамика экстракции цинарозида. Из диаграммы, приведенной на рис 3, видно, что при первом контакте фаз равновесие достигается через 6 часов, при втором и третьем контактах достигается через 4 часа, при четвертом – 3 часа, пятом и шестом – 2 часа. За четыре слива степень извлечения составила 96,6 %, что вполне приемлемо для стадии экстракции. Исходя из этого, рекомендуем пятикратную экстракцию, при которой пятый слив используют для обогащения последующих экстракций.

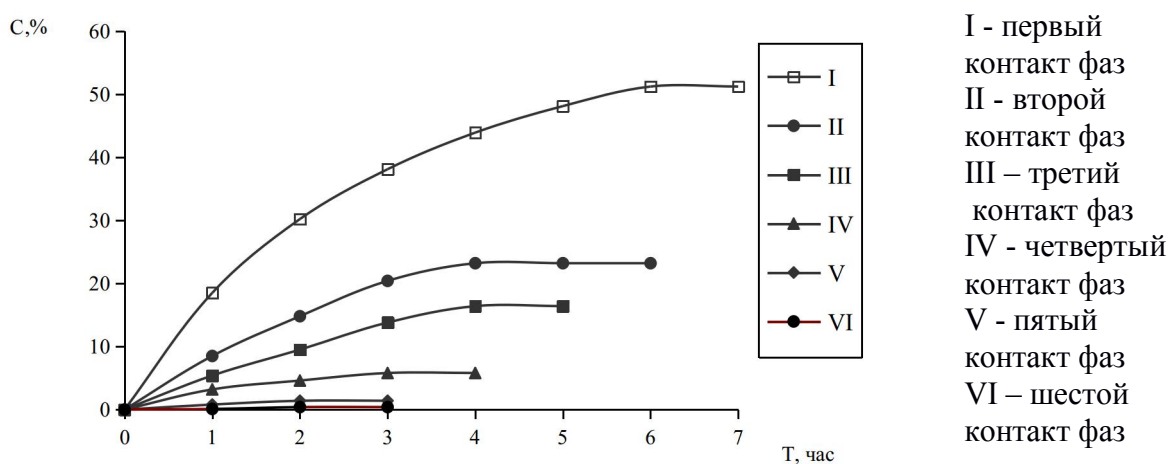


Рис. 3. Динамика экстракции цинарозида из сырья

Выбор способа экстракции. В результате проведенных опытов выявлено, что при экстракции методом мацерации с перемешиванием сокращается время, необходимое для экстрагирования сырья, однако, гидромодуль процесса возрастает почти в 2 раза. Это значит, что при экстракции данным способом увеличивается расход экстрагента. При экстракции сырья батарейным способом гидромодуль процесса и время экстракции сократились в 3 раза по сравнению с экстракцией методом настаивания.

Принимая во внимание расход используемого экстрагента, а также время для переработки получаемого извлечения, для крупномасштабного производства субстанции цинарозида предложен батарейный способ экстракции.

Получение технического цинарозида. С помощью оптимизации плана типа латинский квадрат 3X3 найдены условия эффективного осаждения технического цинарозида путем сгущения спиртового экстракта до 1/20 от первоначального объема, разбавления водой (кубовый остаток: вода – 2:1), пятикратной обработки экстракционным бензином и осаждения в течение 24 часов при комнатной температуре.

Получение фармакопейного цинарозида. Для получения фармакопейного цинарозида, соответствующего требованиям ВФС 42Уз-2895-2016, установлено, что технический продукт необходимо перекристаллизовать из смеси ацетон-вода (3:1), предварительно обработав активированным углем (технический цинарозид – уголь 40:1) и сгущая раствор цинарозида до половины от первоначального объема с последующим выдерживанием в кристаллизаторе не менее 8 часов.

Описание технологической схемы производства субстанции цинарозида. В результате проведенных исследований разработана технология производства субстанции цинарозида из н/ч ферулы изменчивой (рис. 4).

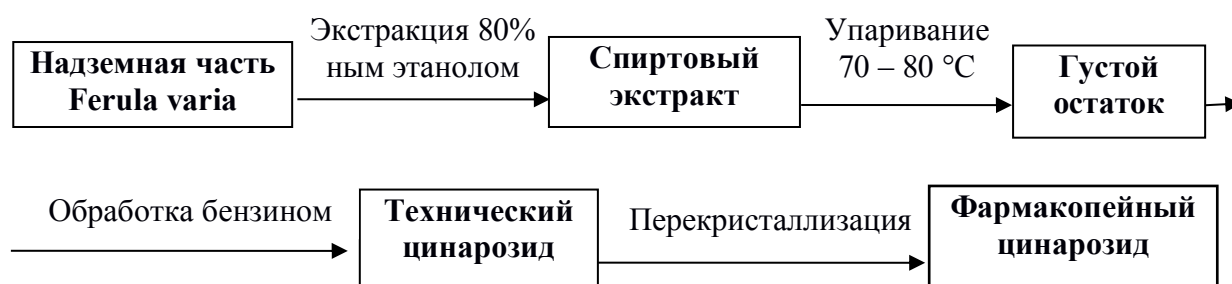


Рис. 4. Блок-схема выделения субстанции цинарозида

Воздушно-сухое и измельченное сырье пятикратно экстрагируют 80%-ным этиловым спиртом, настаивая по 6-8-часов. Отфильтрованные и объединенные экстракты упаривают при температуре 70 °С. Сгущенный экстракт (с содержанием цинарозида 1,99 %) разбавляют водой в объемном соотношении 2:1 и пятикратно обрабатывают экстракционным бензином. При этом технический цинарозид выпадает в осадок, который отделяют фильтрованием. Технический цинарозид (с содержанием цинарозида 90,2 %) растворяют при нагревании в смеси ацетон-вода в соотношении 3:1, одновременно добавляя активированный уголь. Раствор цинарозида отфильтровывают, сгущают до половины объема и оставляют на 8 часов. Выпавший осадок отделяют и сушат при температуре 70 °С. При этом получают субстанцию цинарозида с чистотой 98,5% и выходом 75,8 % от содержания в сырье (0,98 % к массе сырья).

Изучение других источников сырья. По разработанной технологии

цинарозид удалось выделить из н/ч *Ferula varia* (1,25 % к массе сырья), семян *F. foetida* (0,34 % к массе сырья), бутонов *F. varia* (0,10 % к массе сырья).

Исследована н/ч ферулы изменчивой, произрастающей в различных районах: в горах Писталитау, Кульджуктау, Тамдитау и Алимтау. Установили, что содержание цинарозида в растении в зависимости от места произрастания колеблется в пределах от 1,2 % до 2,3 %. Но наиболее богатым сырьем является н/ч ферулы изменчивой, произрастающей в горах Кульджуктау.

По результатам изучения содержания цинарозида по периодам вегетации установлено, что наибольшее содержание цинарозида в н/ч ферулы изменчивой наблюдается во время цветения.

В пятой главе диссертации под названием **«Усовершенствование технологии получения субстанции ферулена и разработка кормовых добавок на основе сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из корней *Ferula tenuisecta*»** обсуждены результаты исследований по разработке сокращенной и способствующей увеличению выхода субстанции ферулена технологии, а также разработке новых кормовых добавок на основе сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов (СЭСС) для повышения яйценоскости птиц.

Субстанция ферулена содержит природную смесь СЭСС, основными компонентами которой являются ферутинин, ферутин и тенуферидин, получаемую из корней *Ferula tenuisecta*. Ферулен обладает выраженным антипростатическим действием и угнетает секрецию тестостерона.

Обсуждение преимуществ и недостатков технологических процессов существующей технологии производства субстанции ферулена. Известная технология получения субстанции ферулена заключается в следующем: воздушно-сухие корни ферулы тонкорассеченной экстрагируют 96%-ным этиловым спиртом трехкратно, настаивая по 6 часов. Спиртовый экстракт упаривают, кубовый остаток разбавляют водой 1:1 (в объемном соотношении) и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатное извлечение обрабатывают 5 % раствором поташа девятикратно. Из очищенного раствора сумму сложных эфиров экстрагируют 1 % раствором КОН 6-7 раз. Щелочное извлечение подкисляют серной кислотой и сумму сложных эфиров извлекают этилацетатом. Этилацетатный раствор упаривают. Кубовый остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат-гексан 1:3. Элюат упаривают и кристаллизуют, добавляя гексан до помутнения раствора. Кристаллы отделяют, сушат и упаковывают. Выход готового продукта составляет 2,2 % от массы сырья с содержанием СЭСС 90,2%.

Для обсуждения преимуществ и недостатков существующей технологии проводили количественные изменения СЭСС по стадиям технологического процесса при производстве ферулена (табл. 5).

Из табл. 5 видно, что при экстракции растительного сырья выход СЭСС 94,6 %, что вполне приемлемо для стадии экстракции. Поэтому при разработке новой технологии эту стадию не изменили.

Таблица 5

Количественные изменения СЭСС по стадиям технологического процесса при производстве ферулена по известному способу

№	Наименование сырья, полупродуктов, отходов и готового продукта	Общая масса, кг	Масса СЭСС, кг	СЭСС, % от содержания в сырье
1	Корни ферулы тонкорассеченной	50,0	3,0	100,0
2	Спиртовый экстракт, в.т.ч. экстрактивные вещества	484,5 11,4	2,838	94,6
3	Шрот	52,1	0,162	5,4
4	Этилацетатное извлечение, в.т.ч. экстрактивные вещества	31,1 6,1	2,724	90,8
5	Маточный раствор после экстракции этилацетатом, в.т.ч. экстрактивные вещества	18,3 5,3	0,114	3,8
6	Содовое извлечение, в.т.ч. экстрактивные вещества	102,9 2,4	0,456	15,2
7	Водный маточный раствор после экстракции этилацетатом из подкисленного щелочного извлечения, в.т.ч. экстрактивные вещества	106,36 3,4	0,112	3,7
8	Этилацетатный раствор после экстракции 1% раствором КОН в.т.ч. экстрактивные вещества	14,2 0,3	0,439	14,6
9	Технический ферулен	2,5	1,717	57,2
10	Вещества в отработанном силикагеле	0,65	0,296	9,8
11	Маточный раствор после кристаллизации	0,75	0,429	14,3
12	Субстанция ферулена	1,1	0,992	33,0

Из табл. 5 также видно, что при экстракции растительного сырья экстрагируется 22,8 % (11,4 кг) экстрактивных веществ к массе сырья. После извлечения СЭСС этилацетатом из кубового остатка в маточном растворе остается 10,6 % (5,3 кг) экстрактивных веществ к массе сырья, при этом потери СЭСС составляют 3,8 % от содержания в сырье. Эти данные свидетельствует о том, что на данной стадии обработки экстракта с наименьшими потерями СЭСС удаляется более 45,0 % балластных веществ. Таким образом, экстракция СЭСС этилацетатом является преимуществом существующей технологии.

Первым недостатком технологии являются большие потери СЭСС при очистке этилацетатного извлечения водными растворами Na_2CO_3 или K_2CO_3 . Как видно из табл. 5, наряду с сопутствующими веществами, экстрагируются около 15,2% СЭСС от содержания в сырье.

Следующим этапом является извлечение СЭСС раствором NaOH или KOH методом жидкостно-жидкостной экстракции. Оставшиеся после обработки в этилацетатном растворе СЭСС, имеющие фенольные гидроксилы, при обработке раствором едкого кали образуют водорастворимые феноляты и извлекаются щелочным раствором, а сопутствующие вещества нейтрального характера остаются в этилацетатном растворе. Однако в этилацетатном растворе также остаются 14,6 % СЭСС от

содержания в сырье (табл. 5).

Из данных, приведенных в табл. 5, также видно, что потери СЭСС при хроматографической очистке на силикагеле составляют до 10,0 %, а при кристаллизации – более 14,0 % от содержания в сырье. Следующим недостатком является использование дорогостоящего растворителя – гексан.

Проанализировав преимущества и недостатки существующей технологии, и изучив литературные данные по химическому составу корней ферулы тонкорассеченной, где наряду с СЭСС содержатся углеводы, кумарины, органические кислоты и другие соединения, нами запланирована следующая схема технологических стадий для производства субстанции ферулена: экстракция растительного сырья 96%-ным этиловым спиртом, сгущение экстракта, разбавление водой в объемном соотношении 1:1, извлечение СЭСС из кубового остатка этилацетатом 2 раза, сгущение этилацетатного экстракта, хроматографическая очистка, сгущение и сушка элюата.

Хроматографическая очистка ферулена. По существующей технологии до процесса хроматографической очистки этилацетатного раствора СЭСС очищаются от органических кислот. Поэтому в сумме, вносимой в колонку, сопутствующих веществ, намного меньше, чем в таковой, полученной по предлагаемому методу. Поэтому подбор эффективного элюента, который позволяет элюировать максимальное количество СЭСС и минимальное количество сопутствующих веществ является сложной задачей. Для решения этой задачи первоначально эксперименты проводили по подбору эффективного элюента (табл. 6).

Таблица 6

Выбор элюента для хроматографической очистки ферулена

Смесь растворителей, в объемных соотношениях		Выход, % к массе сырья		Содержание СЭСС в сухом элюате, %
		сухой массы элюата	СЭСС	
Ацетон – бензин	1:3	6,8	5,20	76,5
	1:4	6,2	5,06	81,6
	1:5	5,1	4,19	82,2
Этилацетат – бензин	1:3	8,7	5,23	60,2
	1:4	8,0	5,11	63,9
	1:5	7,3	4,84	66,4
Метанол – бензин	1:3	9,8	5,34	54,5
	1:4	9,1	5,26	57,8
	1:5	8,4	5,14	61,2

Как видно из табл. 6, во всех соотношениях смеси метанола и этилацетата с экстракционным бензином выход сухой массы в элюате больше. Однако содержание СЭСС меньше, чем в элюате со смесями ацетона с экстракционным бензином. Удовлетворительные данные получили при использовании смеси ацетон – бензин 1:4.

Оптимизация процесса хроматографической очистки ферулена.

Факторы, влияющие на процесс хроматографической очистки ферулена на силикагеле, установили при проведении экспериментов с помощью плана типа латинский квадрат 3Х3. Удовлетворяющие результаты чистоты элюата получены в условиях: соотношение высоты сорбционного слоя к диаметру колонки – 6:1, скорость элюирования – 45л/час м², соотношение суммы, вносимой в колонку, к сорбенту – 1:10.

Сушка СЭСС и получение субстанции ферулена. Терапевтической дозой ферулена является 10 мг СЭСС в одной таблетке массой 100 мг, т.е. соотношение действующих веществ и наполнителей составляет 1:10. Если при высушивании СЭСС использовать часть наполнителя, соотношение уменьшается и достигается желаемая измельченность субстанции, которая дает возможность равномерного распределения действующего вещества в лекарственной форме. Кроме того, высушивание СЭСС с добавлением наполнителя даёт возможность ускорить процесс сушки.

Исходя из вышеизложенного, при получении ферулена было решено добавлять наполнители, такие как крахмал, сахар, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), лактозу, которые разрешены МЗ РУз для использования в качестве наполнителя при производстве таблеток или капсул.

При высушивании СЭСС с добавлением крахмала, сахара и лактозы, полученные образцы субстанции ферулена трудно измельчаемы. Кроме того, в этих образцах после двукратного измельчения и просеивания остаётся около 20 % неизмельченных фракций. Удовлетворяющие результаты получили в экспериментах, проведенных с добавлением МКЦ при соотношении сухой массы элюата к МКЦ 1:1,5.

Описание новой технологической схемы производства субстанции ферулена. На основе полученных результатов разработана новая промышленная технология производства субстанции ферулена из корней ферулы тонкорассеченной (рис. 5).

50,0 кг измельченных воздушно-сухих корней ферулы тонкорассеченной с содержанием сложных эфиров 6% трехкратно экстрагируют 96 %-ным этиловым спиртом при комнатной температуре, настаивая по 6 ч. Отфильтрованный и объединенный спиртовый экстракт в количестве 600 л сгущают до 15-17 л. Кубовый остаток разбавляют 15 л воды и СЭСС экстрагируют этилацетатом 4 раза по 10 л. Этилацетатный раствор СЭСС в количестве 30 л упаривают до 5-6 л и перемешивают с 5 кг силикагеля. Полученную массу высушивают и загружают в колонку с 35 кг силикагеля размерами частиц 0,1-0,15 мм, диаметр колонки 300 мм, высота 2000 мм. Элюируют смесью ацетон – экстракционный бензин в объемном соотношении 1:4, собирая фракции по 5 л, которые оценивают методом тонкослойной хроматографии. Фракции, содержащие СЭСС, упаривают до полного удаления растворителей и растворяют 10 л 96 %-ного этилового спирта. С целью удаления остатка ацетона и экстракционного бензина спиртовый раствор СЭСС упаривают до 5 л и медленно перемешивают с 6,4 кг МКЦ до образования однородной массы. Полученную массу сушат до полного удаления растворителя, измельчают

и просеивают.

Получают 9,3 кг субстанции ферулена с содержанием сложных эфиров не менее 25 %. Выход субстанции ферулена составляет 18,6 % к массе сырья, СЭСС – 80 % от содержания в сырье.



Рис. 5. Новая технологическая схема производства субстанции ферулена

Таким образом, при новой технологии стадии сокращены в два раза, длительность технологического цикла – на 40%. В разработанной технологии используемый ранее дорогостоящий импортный растворитель гексан заменен на экстракционный бензин. Кроме того, повышается выход СЭСС от 33,% до 80,0 % (в 2,4 раза) от содержания в сырье.

Разработка кормовых добавок Рано-25, Panoroot-50, Panoroot-98 на основе СЭСС для повышения яйценоскости птиц. Нами разработана схема технологических стадий для производства новой кормовой добавки Рано-25, заключающаяся в экстракции корней ферулы тонкорассеченной 96 %-ным этиловым спиртом, сгущении экстракта, разбавлении водой, обработке экстракционным бензином, извлечении СЭСС этилацетатом, сгущении этилацетатного экстракта и сушке с добавлением наполнителя МКЦ. По этой технологии получают 30 % кормовой добавки к массе сырья с содержанием СЭСС не менее 25%.

Кормовую добавку Panoroot-98 готовили, используя в качестве наполнителя поваренную соль, а Panoroot-50 на основе СЭСС и мела.

В шестой главе диссертации под названием «Разработка технологий

получения субстанций фланорина, лемарина, ферулена из надземных частей исследуемых растений и утилизация отходов производства» обсуждены результаты исследований по разработке технологий получения субстанций фланорина, лемарина и ферулена из н/ч *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula tenuisecta*, а также утилизации отходов технологий, предложенных в диссертации.

Надземные части растений *Pseudosophora alopecuroides*, *Ammothamnus Lehmannii*, *Ferula tenuisecta* содержат те же флавоноиды и СЭСС, которые имеются в корнях. Кроме того н/ч растения, будучи ежегодно возобновляемым источником сырья, имеет значительные преимущества перед подземными органами. Поэтому для более полного использования растения мы исследовали н/ч исследуемых растений, являющихся отходом при заготовке корней, планируя ее как дополнительный сырьевой источник получения субстанций фланорина, лемарина и ферулена. Однако н/ч содержат пигментные вещества, которые придают зеленую окраску получаемым продуктам.

Разработка метода удаления зеленой окраски из водно-спиртового экстракта. При получении биологически активных веществ, которые хорошо растворяются в органических растворителях (хлороформ, этилацетат и др.) часто возникают проблемы очистки экстракта от сопутствующих веществ, придающих ему зеленую окраску. Как известно, зеленая окраска в экстрактах появляется при экстракции этанолом с концентрацией выше 50 %.

С целью удаления зеленой окраски из водно-спиртовых экстрактов проводили эксперименты с использованием активированного угля (табл. 7).

Таблица 7

Влияние концентрации спирта при обработке экстрактов активированным углем на зеленую окраску

Наименование растительного сырья, н/ч	Концентрация спирта, %									
	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
<i>F. tenuisecta</i>	-	-	-	-	-	-+	+	+	+	+
<i>A. Lehmannii</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>V. alopecuroides</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

*(-) – отсутствие зеленой окраски, (-+) – слабое присутствие зеленой окраски, (+) – наличие зеленой окраски

Как видно из табл. 7, зеленая окраска экстрактов после обработки активированным углем удаляется при использовании в качестве экстрагента этилового спирта с концентрацией 60-75%.

Установлено, что для удаления зеленой окраски в экстрактах из н/ч *A. Lehmannii* и *V. alopecuroides* активированный уголь необходимо добавлять в количестве 2 % к сухому остатку экстракта, а при обработке экстракта из н/ч *F. tenuisecta* – в количестве 3% к массе сухого остатка экстракта в течение не менее 6 часов.

Далее водно-спиртовые экстракты после удаления зеленой окраски

сгущают и получают субстанции фланорина, лемарина и ферулена по разработанным технологиям. При этом выход фланорина составляет – 0,5%, лемарина – 0,3%, ферулена – 2,9 % от массы сырья.

Таким образом, при получении субстанций препаратов, действующие вещества которых хорошо растворимы в органических растворителях, экстракцию н/ч лекарственных растений необходимо проводить этиловым спиртом с концентрацией 60-75% с последующим удалением зеленой окраски водно-спиртового экстракта обработкой активированным углем.

Разработанная методика была апробирована и получены положительные результаты при получении СЭСС из н/ч *Ferula kuhistanica*, *F. angrenii*, экистероидов из н/ч *Silene brahuica*, *Ajuga turkestanica* и флавоноидов из н/ч *F. varia*, *Bidentis tripartitae*.

При экстракции исследуемых растений 70 %-ным этиловым спиртом, можно достичь выделения действующих веществ более 90 %, экстрагируя сырье семикратно или интенсифицируя процесс экстракции.

Как известно большинство настоек, выпускаемых в фармацевтической промышленности, имеют зеленую окраску, удаление которой приводит к улучшению товарного вида продукта. Для решения этой задачи предлагается использовать разработанную методику.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод последовательной экстракции корней *Pseudosophora alopecuroides* с целью получения обогащенного флавоноидами экстракта, заключающийся в экстракции сырья водой для удаления примесей и спиртом для извлечения флавоноидов. Методом математического планирования эксперимента определены оптимальные режимы экстракции, обеспечивающие извлечение флавоноидов и сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов более 96 % от содержания в сырье. Для извлечения суммы флавоноидов из корней *Ammothamnus Lehmannii* и цинарозида из надземной части *Ferula varia* в качестве эффективного экстрагента рекомендован 80 %-ный этиловый спирт.

2. Разработана оптимальная схема очистки экстрактов методом жидкостно-жидкостной экстракции с последующим растворением технических продуктов 3% щелочным раствором и осаждением флавоноидов подкислением раствора до pH 5–7, которая рекомендована для использования при промышленных технологиях производства фланорина из корней *Pseudosophora alopecuroides* и лемарина из корней *Ammothamnus Lehmannii*.

3. Осаждение технического цинарозида обработкой экстракционным бензином, с последующей кристаллизацией технического продукта из смеси ацетон-вода (3:1) с одновременной обработкой активированным углем обеспечило получение стабильной по качеству и с высоким выходом субстанции препарата цинарозида.

4. Усовершенствована технология получения субстанции ферулена

хроматографической очисткой сложных эфиров на силикагеле смесью ацетон – экстракционный бензин 1:4, и сушкой элюата с добавлением микрокристаллической целлюлозы в соотношении сухой элюат – МКЦ 1:1,5. Это позволило сократить технологические стадии в сравнении с существующим способом в два раза, а также увеличить выход сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов в 2,4 раза.

5. На основе сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из корней *Ferula tenuisecta* разработаны кормовые добавки для увеличения яйценоскости птиц, французской фирме «LATOXAN» экспортировано 30 кг «Pano-25», 1500 кг «Panoroot-50» и 2000 кг «Panoroot-98».

6. Разработан метод удаления зеленой окраски из водно-спиртового экстракта при получении субстанций препаратов, действующие вещества которых хорошо растворимы в органических растворителях. Установлено, что экстракцию надземных частей лекарственных растений необходимо проводить этиловым спиртом с концентрацией 60-75% с последующей обработкой активированным углем в количестве не менее 3% к массе сухого остатка в течение 6 часов.

7. Разработаны методы качественного и количественного анализа основных действующих веществ исследованных субстанций, которые предложены для проведения постадийного технологического контроля и стандартизации препаратов.

8. На основе полученных результатов организованы линии производства субстанций разработанных препаратов, на которых произведено и реализовано 1,25 кг фланорина, 0,55 кг цинарозида и 0,9 кг ферулена.

В списке литературы приведены 260 наименований научных источников, использованных при оформлении диссертации.

В приложении диссертации приведены копии патентов, актов о внедрении разработанных технологий и нормативно-технических документов, утвержденных в уполномоченных Государственных организациях.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC
CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN AND
THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

KHALILOV RAVSHANJON MURATDJANOVICH

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGIES FOR MANUFACTURE OF DRUG
SUBSTANCES BASED ON FLAVONOIDS AND THERPENOID
FROM THE PLANTS OF *FABACEAE* AND *APIACEAE* FAMILY**

02.00.10 - Bioorganic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF TECHNICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent – 2018

The title of the doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme thesis Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2018.1.DSc/K198.

The dissertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.biochem.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Mamatkhanov Akhmatkhon Umarkhanovich
doctor of science in technical, professor

Official opponents:

Sagdullaev Bakhodir Takhirovich
doctor of science in technics

Karieva Ekut Saidkarimovna
doctor of science in pharmacy, professor

Gafurov Makhmudjan Bakiyevich
doctor of science in chemistry

Leading organization:

Uzbek Chemical-Pharmaceutical Scientific-Investigation Institute

Defense will take place on ____ 2018 year ____ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan, the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63, e-mail: asrarov54@mail.ru.

Dissertation is registered at the Information Resource Centre at the Institute of Bioorganic Chemistry (registration number ____). (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63)

Abstract of dissertation is distributed on ____ 2018.
(Protocol at the register No ____ dated ____ 2018).

Sh.I.Salikhov

Chairman of scientific council on award of
scientific degrees, D.B.Sc., academician

M.I.Asrarov

Scientific secretary of scientific council on award of
scientific degrees, D.B.Sc., professor

A.A. Akhunov

Chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the research work is the development of production technologies for the substances of preparations Flanorin, Lemarine with hepatoprotective and choleretic action, Cinaroside with hypoazotemic action, improvement of the production technology of the substance of the antiprostatic preparation Ferulen, and the development of feed additives for use in poultry farming.

The objects of the research work are the medicinal plants *Pseudosophora alopecuroides* L., *Ammothamnus Lehmannii* Bunge., *Ferula varia* (Schrenk) Trautv., *Ferula tenuisecta* Eug. Kor. that grow on the territory of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the work is as follows:

a method of sequential extraction of raw materials with water to remove basic impurities and alcohol as a selective extractant for the extraction of flavonoids from the roots of *Pseudosophora alopecuroides*, which allows obtaining an extract saturated with flavonoids;

the possibility of fractionation of the target products in the liquid-liquid extraction system by changing the polarity of the solvent has been proved and removing green color from a water-alcohol extract was developed;

an industrial technology of obtaining the substance of Lemarin on the basis of the flavonoids of the roots of *Ammothamnus Lehmannii* was developed;

the optimal conditions for purification the extract from the aerial part of *Ferula varia* and crystallization of the Cinaroside substance, providing a stable product with its high yield;

the conditions for chromatographic purification of esters of sesquiterpene alcohols on silica gel and drying with addition of filler which ensure the production of ferulene substance with a simplified technology are established;

on the basis of esters of sesquiterpenoid alcohols from the roots of *Ferula tenuisecta* «Pano-25», «Panoroot- 50» and «Panoroot-98» feed additives for increasing of chickens egg-laying were developed.

Implementation of research results. On the basis of the obtained scientific results on the development of technologies for the isolation of substances from the studied objects:

patent from the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan on the method of obtaining the substance of Flanorin was obtained (No. IAP 04077 from January 29, 2010). The results of the scientific research made it possible to develop the new preparation for diseases of liver;

patent from the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan on the technology of obtaining the substance of Cynarosid was obtained (No. IAP 04785 from December 31, 2013). As a result, it made possible to localize preparations of hypoazotemic action in Republic;

patent from the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan on the characteristic of treatment of adenoma and cancer of prostate gland to Ferulen preparation was obtained (No. IAP 04871 from May 30, 2014).

The results of the scientific research made it possible to develop the natural antiprostatic preparation; wich is safe as compared to syntetic preparation of the given type;

the permission of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan to manufacture substances of «Ferulen», «Cynarosid» and «Flanorin» medicines and their use in medical practice (Reference of “Uzfarmsanoat” Joint-stock concern No. MD-06/3073 from November 3, 2017) was obtained. The results allowed producing medicinal forms of these preparations in «NIKA PHARM» pharmaceutical company;

the standard of the organization for the feed additive «Panoroot-50» (Ts 03535440 - 016: 2013) was developed and registered in O'ZSTANDART AGENTLIGI under number 112/000604. The results of the scientific research made it possible to export feed additives using in poultry farming to French company «LATOXAN».

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusions, list of references and appendix. The volume of the thesis is 199 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Маматханова М.А., Сотимов Г.Б., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сыров В.Н., Юсупова С.М., Котенко Л.Д. Очистка субстанции цинарозида и оценка гипоазотемического действия // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2008. – № 3. – С. 46-49 (02.00.00. №2).
2. Мадрахимова М.И., Котенко Л.Д., Сотимов Г.Б., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Создание технологии таблеток цинарозида и оценка их качества // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2008. – №3. – С. 49-53 (02.00.00. №2).
3. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Syrov V.N., Mamatkhanov A.U., Kotenko L.D., Sotimov G.B., Madrakhimov Sh.N. Technology for Cinaroside production from the aerial part of *Ferula varia* and evaluation of its hypoazotemic activity // Pharmaceutical Chemistry Journal. – New York, 2009. Vol. 43, – №3. – P. 160-162 (Research Gate, IF – 0,16).
4. Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Методики качественного и количественного анализа суммы сложных эфиров из корней *Ferula tenuisecta* // Химия растительного сырья. – Барнаул, 2009. – №1. – С. 89-92 (02.00.00. №30).
5. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сотимов Г.Б., Маматханова М.А. Разработка технологии получения фланорина из *Pseudosophora alopecuroides* // Химия растительного сырья. – Барнаул, 2009. – №2. – С. 93-96 (02.00.00. №30).
6. Халилов Р.М. Аччиқмия ўсимлиги илдизларидан флавоноидларни ажратиб олиш, тозалаш жаёнлари ва математик режалаштириш // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2009. – №3. – Б. 33-37 (02.00.00. №2).
7. Котенко Л.Д., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сотимов Г.Б. Стандартизация травы ферулы изменчивой // Химия растительного сырья. – Барнаул, 2009. – №4. – С. 151-154 (02.00.00. №30).
8. Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. and Kotenko L.D. Technology for isolating estrogen preparation ferulen from *Ferula tenuisecta* roots // Pharmaceutical Chemistry Journal. – New York, 2009. Vol. 43. – №10. – P. 575-578 (Research Gate, IF – 0,16).
9. Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш. Стандартизация корней *Ammodramus lehmannii* // Фармацевтический вестник Узбекистана, – Ташкент, 2015. – №2. – С. 80-83 (02.00.00. №5).
10. Халилов Р.М., Шамсувалиева Л.А., Нигматуллаев А.М., Рахматов Х.А., Маматханов А.У. *Vexibia alopecuroides* (Fabaceae) – промышленное сырье для получения лекарственного препарата и анатомо-морфологическое строение её подземных органов // Узбекский биологический журнал, – Ташкент, 2015. – №6. – С. 3-6 (03.00.00. №5).

11. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Сагдуллаев Ш.Ш. Процесс экстракции суммы флавоноидов из корней *Ammothamnus lehmannii* // Химия и химическая технология. –Ташкент, 2016. –№1. –С.70-74 (02.00.00. №3).
12. Халилов Р.М., Маматханова М.А., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Очистка спиртовых экстрактов из надземной части лекарственных растений от сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску // Фармацевтический вестник Узбекистана. –Ташкент, 2016. –№1. –С. 36-40 (02.00.00. №5).
13. Xalilov R.M., Madraximov Sh.N., Mamatxanov A.U. *Vexibia alopecuroides* flavonoidlari asosida «Flanorin» vositasining substansiyasi va tabletkalarini olish texnologiyalari // Kimyo va kimyo texnologiyasi. –Toshkent, 2016. –№ 2. –В. 63-66 (02.00.00. №3).
14. Мадрахимов Ш.Н., Рахимова О.Р., Халилов Р.М., Сагдуллаев Ш.Ш. Технология получения таблеток фланорина // Фармацевтический журнал. –Ташкент, 2016. –№2. –С. 62–65 (02.00.00. №2).
15. Халилов Р.М., Шамсувалиева Л.А., Нигматуллаев А.М., Маматханова М.А., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Заготовка сырья для производства субстанции препарата «Цинарозид» и анатомо-морфологическое строение надземной части *Ferula varia* // Узбекский биологический журнал. – Ташкент, 2016. –№4. –С. 3-6 (03.00.00. №5).
16. Мадрахимов Ш.Н., Рахимова О.Р., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Рахимова Г.Р. Ферулен таблеткасининг технологиясини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш // Фармацевтика журнали. –Тошкент, 2016. –№4. –С. 63–69 (02.00.00. №2).
17. Котенко Л.Д., Эргашева Ш.А., Халилов Р.М., Максумова Д.К., Маматханов А.У. Стандартизация корней с корневищами псевдософоры лисохвостной (*Pseudosophora alopecuroides*) // Фармацевтический журнал. –Ташкент, 2017. –№3. –С. 66–70 (02.00.00. №2).
18. Маматханов А.У., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Юсупова С.М., Сыров В.Н., Абдуллаев Н.Д. Способ получения Фланорина – средства, обладающего гепатозащитным и желчегонным действием // Патент Республики Узбекистан № IAP 04077 от 29.01.2010. Бюллетень №11.
19. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сотимов Г.Б., Котенко Л.Д., Сагдуллаев Ш.Ш., Сыров В.Н., Юсупова С.М., Режепов Ж., Нигматуллаев А.М., Батиров Э.Х., Маликов В.М. Способ получения цинарозида // Патент Республики Узбекистан № IAP 04785 от 31.12.2013. Бюллетень №12.
20. Маматханов А.У., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Сагдуллаев Ш.Ш., Режепов Ж., Джахангиров Ф.Н., Сыров В.Н., Назруллаев С.С., Нигматуллаев А.М., Саидходжаев А.И., Абдуллаев Н.Д. Способ получения эстрогенного средства для лечения аденомы и рака предстательной железы // Патент Республики Узбекистан № IAP 04871 от 30.05.2014. Бюллетень №5.

II бўлим (II часть; II part)

21. Сагдуллаев Ш.Ш., Котенко Л.Д., Маматханов А.У., Халилов Р.М., Назруллаев С.С., Маматханова М.А. Инструкция по сбору и сушке надземной части ферулы изменчивой // Утверждена в ИХРВ АН РУз от 07.01.2009. –Ташкент, –11 с.

22. Сагдуллаев Ш.Ш., Котенко Л.Д., Маматханов А.У., Халилов Р.М. Стандарт организации Ts 03535440 - 016:2013 на кормовую добавку «Panoroot – 50» // зарегистрирован в «O'ZSTANDART AGENTLIGI» под номером 1121000604 от 07.04.2013. –Ташкент, –11 с.

23. Сагдуллаев Ш.Ш., Садилов А.З., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Халилов Р.М. ВФС 42Уз-2763-2015 на субстанцию «Ферулен» // Утверждена в ГУККЛСМТ МЗ РУз от 11.09.2015. –Ташкент, –6 с.

24. Сагдуллаев Ш.Ш., Садилов А.З., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Мадрахимов Ш.Н. ВФС 42Уз-2764-2015 на лекарственную форму ферулена «Таблетки ферулена 0,04 г» // Утверждена в ГУККЛСМТ МЗ РУз от 11.09.2015. –Ташкент, –8 с.

25. Нигматуллаев А.М., Маматханов А.У., Халилов Р.М. Шашир - *Ferula tenuisecta* Когов. илдизларини тайёрлаш ва қуритиш бўйича қўлланма // Угам Чотқол Давлат табиат миллий боғи, Оҳангорон ўрмон хўжалиги корхонаси билан келишилган. 2015. –Тошкент, –3 с.

26. Сагдуллаев Ш.Ш., Садилов А.З., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Нигматуллаев А.М. ВФС 42Уз-2894-2016 «*Ferula varia*» на сырье для получения цинарозида // Утверждена в ГУККЛСМТ МЗ РУз от 08.07.2016. –Ташкент, –9 с.

27. Сагдуллаев Ш.Ш., Садилов А.З., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматханова М.А. ВФС 42Уз-2895-2016 на субстанцию «Цинарозид» // Утверждена в ГУККЛСМТ МЗ РУз от 08.07.2016. Ташкент, –7с.

28. Сагдуллаев Ш.Ш., Садилов А.З., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Мадрахимов Ш.Н., Халилов Р.М., Маматханова М.А. ВФС 42Уз-2896-2016 на лекарственную форму цинарозида «Таблетки нефроцизина 0,05 г» // Утверждена в ГУККЛСМТ МЗ РУз от 08.07.2016. –Ташкент, –8 с.

29. Маматханов А.У., Халилов Р.М., Котенко Л.Д. Технологическая инструкция ТИ 03535440-017:2016 по производству кормовую добавку «Panoroot – 98» // Утверждена в ИХРВ АН РУз от 04.01.2016. –Ташкент, –9с.

30. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Kotenko L.D., Mamatkhanov A.U., Sotimov G.B. Investigation of cinarozide extraction process from aerial part of *Ferula varia* // 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – Tashkent. 2007, –P. 110.

31. Khalilov R.M. Technology of flavonin obtaining and estimation its hepatoprotective and cholagogic activities // 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – Tashkent, 2007. –P. 113.

32. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сотимов Г.Б. Изучение влияния степени измельчения сырья и гидромодуля на процесс

экстракции цинарозида // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». –Ташкент, 2007. –С. 50.

33. Маматханова М.А., Халилов Р.М. Исследование процесса экстракции цинарозида из надземной части *Ferula varia* // Материалы III Всероссийской научной конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья». – Барнаул, 2007. –Книга 2. –С. 85-86.

34. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сотимов Г.Б. Поиск сырьевой базы для получения цинарозида // Тез. докл. V Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». –Уфа, 2008. –С. 200.

35. Khalilov R.M. Mathematical planning of the process of extraction flatorin from *Pseudosophora alopecuroides* // Тезисы докладов V Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». –Уфа, 2008. –С. 309.

36. Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. The technology of isolation «Ferulen» from *Ferula tenuisecta* roots // Тезисы докладов V Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». –Уфа, 2008. –С. 310.

37. Khalilov R.M., Rakhimov Sh.B., Mamatkhanov A.U., Vinogradova V.I. Chemical Composition of *Sophora alopecuroides* roots // 1st International Symposium on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients. –Urumqi, 2008. –P. 206.

38. Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. Obtaining of Estrogen Effect Preparation from *Ferula tenuisecta* Roots // 1st International Symposium on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients. –Urumqi, 2008. –P. 233.

39. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U., Sotimov G.B. Investigation of Process of Extraction Cinarozide from Seeds of *Ferula foetida* // 1st International Symposium on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients. –Urumqi, 2008. –P. 234.

40. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Сотимов Г.Б., Маматханов А.У. Оптимизация получения цинарозида методом колоночной хроматографии // Материалы III Республиканской научно-практической конференции «Создание сырьевых лекарственных ресурсов, субстанций, диагностических, лечебно-профилактических средств и их применение в медицине и ветеринарии». –Самарканд, 2008. –С. 87-88.

41. Соаткулов Т.Б., Виноградова В.И., Халилов Р.М., Убайдуллаев К.А. Исследования извлечения алкалоидов *Sophora alopecuroides* водой и суммы алкалоидов // Материалы III Республиканской научно-практической конференции «Создание сырьевых лекарственных ресурсов, субстанций, диагностических, лечебно-профилактических средств и их применение в медицине и ветеринарии». –Самарканд, 2008. –С. 112-113.

42. Халилов Р.М., Маматханов А.У. Технология получения препарата Фланорин из корней *Pseudosophora alopecuroides* // Материалы III

Республиканской научно-практической конференции «Создание сырьевых лекарственных ресурсов, субстанций, диагностических, лечебно-профилактических средств и их применение в медицине и ветеринарии». – Самарканд, 2008. –С. 130-131.

43. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сотимов Г.Б., Халилова Г.М. Аччиққмия илдизларида олинган экстрактни фаоллаштирилган кўмир ёрдамида тозалаш // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» илмий – амалий анжуман материаллари. –Тошкент, 2008. –Б. 121-122.

44. Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Анализ суммы сложных эфиров в препарате ферулен методом титрования // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». –Ташкент, 2008 г. –С. 320.

45. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Халилова Г.М. Количественное определение лютеолина в субстанции фланорина методом ВЭЖХ // Сборник тезисов докладов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». –Ташкент, 2009. –С. 79.

46. Маматханова М.А., Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сотимов Г.Б. Хроматоспектрофотометрическая методика определения цинарозида в надземной части ферулы изменчивой // Сборник тезисов докладов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». –Ташкент, 2009. –С. 82.

47. Халилов Р.М., Маматханова М.А., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Подбор растворителя для перекристаллизации цинарозида // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции «химия и медицина, орхимед-2009». – Уфа, 2009. –С. 301.

48. Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Нигматуллаев А.М., Маматханов А.У. Характеристика корней с корневищами *Pseudosophora alopecuroides* // Материалы IV Всероссийской научной конференции «Новые достижения химии и химической технологии растительного сырья». – Барнаул, 2009. книга 2, –С. 75-76.

49. Халилов Р.М., Маматханова М.А., Котенко Л.Д., Маматханов А.У., Экстракция флавоноидов из надземной части *Ammotamnus lehmannii* // Сборник тезисов докладов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». – Ташкент, 2010. –С. 97.

50. Маматханова М.А., Мадрахимов Ш.Н., Маматханов А.У., Халилов Р.М., Сагдуллаев Ш.Ш. Разработка технологии таблеток цинарозида // Сборник материалов конференции «Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в Республике Каракалпакстан». – Нукус, 2011. –С.61-62.

51. Khalilov R.M., Mamatkhanova M.A., Kotenko L.D., Sotimov G.B., Mamatkhanov A.U. Extraction of flavonoids from roots of *Ammotamnus lehmannii* // Abstracts of Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. –Tashkent, – 013. –P. 91.

52. Мадрахимов Ш.Н., Халилов Р.М., Сагдуллаев Ш.Ш. Разработка

технологии таблеток фланорина // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». –Ташкент, 2015. –С. 37.

53. Мадрахимов Ш.Н., Халилов Р.М., Маматханова М.А., Сагдуллаев Ш.Ш. Исследование стабильности таблеток Цинарозида при хранении // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». – Ташкент, 2015. –С. 123.

54. Мадрахимов Ш.Н., Халилов Р.М., Сагдуллаев Ш.Ш. Изучение скорости высвобождения действующих веществ из таблеток ферулена в опытах *in vitro* // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». – Ташкент, 2015. –С. 124.

55. Madrakhimov Sh.N., Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Sagdullaev Sh.Sh. Development technology tablet cinaroside // International scientific and practical conference. «Achievements and Prospects for the Development of Phytochemistry». – Karaganda, 2015. –P. 192.

56. Khalilov R.M., Mamatkhanova M.A., Mamatkhanov A.U. Extraction of esters from the aerial parts of *Ferula tenuisecta* // 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. –Antalya, 2015. –P. 55.

57. Исраилова Н.З., Халилов Р.М., Максумова Д.К., Маматханов А.У., Хусниддинова Ф.А. Оптимизация экстракции суммы сложных эфиров терпеноидных спиртов из надземной части *Ferula tenuisecta* Eug. Korov и очистка полученного экстракта // Республиканский межвузовский сборник «Актуальные вопросы в области технических и социально-экономических наук». –Ташкент, 2016. –Часть I. –С. 61-62.

58. Исраилова Н.З., Халилов Р.М., Максумова Д.К., Маматханов А.У., Хусниддинова Ф.А. Экстракция суммы сложных эфиров терпеноидных спиртов из надземной части *Ferula tenuisecta* Eug. Korov // Республиканский межвузовский сборник «Актуальные вопросы в области технических и социально-экономических наук». –Ташкент, 2016. –Часть I. –С. 63-64.

59. Собиржонова Д.Ш., Халилов Р.М., Кабилов Г.У., Маматханов А.У. Изучение кинетики и интенсификации процесса экстракции суммы флавоноидов из надземной части *Ammothamnus Lehmannii* // Республиканский межвузовский сборник «Актуальные вопросы в области технических и социально-экономических наук». –Ташкент, 2016. –Часть I. –С. 115-116.

60. Собиржонова Д.Ш., Халилов Р.М., Кабилов Г.У., Маматханов А.У. Изучение параметров процесса экстракции суммы флавоноидов из надземной части *Ammothamnus Lehmannii* // Республиканский межвузовский сборник «Актуальные вопросы в области технических и социально-экономических наук». –Ташкент, 2016. –Часть I. –С. 117-118.

61. Мадрахимов Ш.Н., Халилов Р.М. Ферулен таблеткасини биосамарадорлигини *in vivo* усулида аниқлаш // «Юқори технологик ишланмалар ишлаб чиқаришга» мавзусидаги ёш олимларнинг Республика илмий анжумани. –Тошкент, 2016. –Б. 74.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди (25.01.2018)

Муаллиф диссертация ишини шакллантиришда илмий ва амалий ёрдам
бергани учун техника фанлари доктори, профессор Сагдуллаев Шамансур
Шахсаидовичга ўз миннатдорчилигини билдиради.

Босишга рухсат этилди 2017йил.
Қоғоз бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Буюртма №28/17.

Ўзбекистон Республикаси, Фанлар Академияси,
Ўсимлик моддалари кимёси институти матбаа
бўлимида чоп этилди.

Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77 уй.