Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 2, Issue 5, 2023 Traditional Medicine

RUTIN TUTGAN BIOPARCHALANUVCHAN KOMPOZIT OLISH TEXNOLOGIYASI

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА РУТИН-СОДЕРЖАЩЕГО БИОРАЗЛАГАЕМОГО КОМПОЗИТА

TECHNOLOGY FOR PRODUCING ROUTINE-BASED BIODEGRADABLE COMPOSITE

Eldor Rahimjonovich Xaydarov, *Namangan davlat universiteti*
Organik kimyo kafedrasi tayanch doktoranti
Dilrabo Raximjonovna Xaydarova, *Namangan davlat universiteti*
Organik kimyo kafedrasi dotsenti, kimyo fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD)
Shavkat Vohidovich Abdullayev, *Namangan davlat universiteti*
Organik kimyo kafedrasi professori, kimyo fanlari doktori, O'zbekiston Tabobat Akademiyasi haqiqiy a'zosi

https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss5.2023.231

Annotatsiya. *Rutin va amarantin tutuvchi o'simliklardan dispers aralashma olish sharoiti ishlab chiqildi va rutinning biofaol holatga keltirildi. Bunga sabab rutinning amorfizaziyalanishi va kristalligining o'zgarishi bo'ldi.*

Аннотация. *Из растений содержащих амарантин и рутин разработан способ получения дисперсионной смеси с содержанием биодоступной рутина. Это объясняется аморфизацией и изменению кристалличности рутина.*

Annotation. *Conditions for obtaining a dispersed mixture from plants containing rutin and amaranth were developed and bioactive state of rutin was developed. The reason for this was the amorphization and change of crystallinity of rutin.*

Kalit so'zlar: *Rutin, amorantin, dispers sistema, kompozit, flavonoidlar.*
Ключевые слова: *Рутин, аморантин, дисперсная система, композит, флаваноиды.*
Key words: *Rutin, amorantin, dispersed system, composite, flavonoids.*

Kirish.

Ko'pincha dorivor preparatning organizmda yutilishi asosiy ko'rsatgichdir. Shu masalani yechish uchun y'ani eruvchanlikni oshirish uchun qattiq sistemalar va ko'p komponentli sistemalar qo'llaniladi.Bunda ma'lum tashuvchi ustida o'zgaruvchan tarkibli kompozit aralashmalar hosil bo'ladi. Dorivor preparatning organizmga yutilishi, fiziologik to'siqlardan o'ta olishi, uning ta'sir miqdori va organizmdan chiqishi katta ahamiyatga ega.

Qattiq tashuvchilar sifatida hozirgi zamon tibbiyotida quyidagi moddalar qo'llaniladi: polietilenglikol, xitozan, poliuretanlar, ziklidekstrinlar, polivinilpirrolidon, tvin-80 va boshqalar. [1.87-93; 2.46-50]

Farmasevtika bozorida o'simlik va kimyoviy olingan angioprotektor preparatlar ma'lum. Shunday xossalarni ko'proq flavanoid strukturali moddalar ko'rsatadi. Mana shunday moddalar orasida rutin ajralib turadi u angioprotektor, qon tomirlarini mustahkamlovchi, hamda antioksidant xossalarga ega. Rutin suvda oz erishi natijasida organizmda ta'siri sustligi uchun dorivor preparat sifatida o'zi qo'llanilmaydi. [3. 224-235]

Dorixonalarda u polivitamin majmualari komponenti sifatida hamda askorbin kislota bilan birgalikda "Askorutin" preparati shaklida davolashda qo'llanilmoqda.

Rutin tutgan dorixonalardagi preparatlar bu vitamin va biologik faol qo'shimchalardir. Quyidagi vitamin tutgan preparatlarda rutin mavjud: Vitrum, Dopelgerz, Selmevit, Biomaks va boshqalar. Bularda rutin vitamin P hisoblanadi, preparatlar kunda bitta tabletka ichiladi va hech qanday yot qo'shimcha ta'sirga ega emas [4. C.21-23].

Adabiyotlar tahlili va metodlar

Rutin [rutozid, kverzetin-3-O-rutinozid], (2-(3,4-digidroksifenil)-5,7-digidroksi-3-[α-L-ramnopiranozil-(1→6)-$^{\beta}$ -D-glyukopiranoziloksi]-4H-xromen-4-on) bu sariq-yashil poroshok tamsiz va hidsiz, suvda deyarli erimaydi, etanolda kam eriydi. Yorug'lik ta'sirida oksidlanadi va izomerlanadi. 200^{0}C haroratda sublimatsiyalanadi, undan yuqorida parchalanadi. Strukturasi bu ramnoglyukozid kverzetin [5.p.1-15]. Bu modda yapon saforasida, ekiladigan grechexa hamda sitrus o'simliklarda, evkalipt va boshqalarda aniqlangan.Asosiy xomashyo bu Safora kurtaklaridir, namligi 12%, kuli 8%, organik qo'shimchalar 3,5% minerallar 1% ko'p bo'lmasligi kerak, ko'pincha quruq xomashyoda rutin miqdori 16% bo'ladi[6.c.438, 7.c163-170]O'simlikdan rutin ekstrakziyalab olinadi. Masalan, yapon soforasi kurtaklarini 10grammini 100 ml metanolga qo'shilib 1 soat ultrtovush 20 kGz chastotasida 23^{0}C haroratda saqlanadi. Keyin aralashma filtrlanadi va metanol rotor orqali bug'latiladi. Qoldiq rutin alkogolyati bo'ladi uni suvda eritladi va gidratlangan shakliga o'tkazib keyin cho'kmaga tushiriladi. Olingan aralashma dietil efiri bilan ekstraksiyalab xlorofilldan ajratiladi, ajratilgan cho'kma filtrlanadi va 70^{0}C quritiladi.[8.c.1367-1370]

Rutin va uning farmakologik ta'siri

Rutin keng spektrli dorivor moddadir. U erkin radikallar va metal ionlarini bog'lashi hisobida kuchli antioksidant hisoblanadi [9.c.40-42; 10.c400; 11.p.254-262], rutin temir ionlarini (II va III valentlarini) xelatlarini hosil qilib erkin kislorod radikallarini hosil qiladi [12. P.169-174]. Rutin erkin radikallarni bog'lashi hisobida ishemizirlagan to'qimalarni reperfusion zararlanishini saqlaydi [13.p.209-215; 14.p.481-504]. Shamollash oldini olishda shamollash zitokinlarni transkripziyasini faktorlarini inizirlanishidagi erkin radikallarni bog'laydi. [15.p.10-19;16.p.1975-1979], shu sababli xronik shamollash kasallarida rutin effektiv hisoblanadi [17. P.683-687; 18.p.1304-1310]. Rutinning erkin radikallarni bog'lashi DNK ning har xil oksidativ zararlanishi oldini olishida isbotlangan [19. P.91-98].

Organizmdagi kardiovaskulyar va neyrodegeneratv kasallarni rivojlanishiga ta'sir qiluvchi lipidlarning peroksid oksidlanishini ingibirlash xossasi rutinda aniqlangan. [20. C.31-34; 21 c.11-13]. Shu sababli aterosklerozni davolashda rutin effektiv hisoblanadi [22. P.41-48; 23. p. 604-609]. Rutin organizmda NO ni bog'lab reaksiyalar zanjirini buzadi va lipid membranasi zararlanishini oldini oladi [24.p.1569-1576]. Tekshirishlar ko'rsatdiki, rutin trombozitlar agregaziyasini ingibirlab tromb hosil bo'lishi oldini olar ekan. Bundan tashqari rutin arterial bosimni pasaytirar hamda qon oqimida xolesterol miqdoriga ta'sir qilar ekan [26.p.278-284, 27. p.67-75]. Jigar serozi modelida rutin regenerative va gepatoprotektor xossalarini ko'rsatgan[28. C.57-59, 29. p.557-563]. Qandli diabet kasallari rutinni qabul qilganida glyukoza va glikirlan gemoglobin miqdori pasaygani aniqlangan [30.p.214-219]. Rutinning bimmunsistemasiga ta'siri natijasida vitamin C ning yaxshi o'zlashtirishiga olib kelib terapevtik potenzialni oshirgan [20. C.31-34].

Rutin flavonoidlar guruxiga kiradi. Flavanoidlar ikkita benzol xalqalari uchta uglerodli fragment orqali birlashgan C_6-C_3-C_6 qator moddalardir [14.p.481-504; 31. P.1225-1233]. Bugungi kunda 10000 dan ortiq flavanoid strukturali moddalar aniqlangan. Flavanoidlar oksidlanish holatiga qarab quyidagilarga bo'linadilar: katexinlar, leykoantozianidinlar, flavanonlar, digidroxalkonlar, xalkonlar, antozianidinlar va antozianlar [32. P.243-255]. O'simliklarda flavanoidlar shakarlar bilan bog'langan glikozidlar shaklida uchraydi. Shakar qoldiqlari har xil monosaxaridlardan iborat: glyukoza, galaktoza, ksiloza va boshqalar, hamda ikki, uch, tetrashakarlar bilan bog'langandir [33.p.786-793]. Flavanoidlar o'simlikdagi oksidlanish-qaytarilish jarayonlarida qatnashadi, ularning ko'pchiligi pigmentlardir va o'simlik to'qimalaringni har xil tovlanishiga sababchidir. Ular o'simliklarning ultrabinafsha nurlaridan (330-3560 nm) va ko'rinadigan spektrida (520-560nm) zararlanishdan saqlaydi chunki shu to'lqinlarda nurni yutadilar [34.c.47-50, 35. p.29-36]

Natijalar va muhokamalar

1- jadvalda flavanoidlarni dorivor o'simlik xomashyosida aniqlash kimyoviy reaksiyalar keltirilgan.

1- jadval

NN	Reaktiv	Biologik faol moddalarning asosiy guruxlari
1	Zianidin reksiyasi (Shinoda sinovi)	Flavanoid birikmalar uchun umumiy reaksiya
2	Bor-limon kislotasi (Vilson-Taubeka reakziyasi)	5-oksiflavonlar va 5-oksiflavanollar
3	KOH	Antrazenlar, xalkonlar, auronlar
4	NH_3 (bug'lari yoki eritmasi)	C=O tutovchi birikmalar (flavanoidlar, pigmentlar. Antozianlar, antraxinonlar, xalkonlar, auronlar, ksantonlar va boshqalar)
5	$FeCl_3$	Flavanoidlar trioksihosilalari
6	Konzentrlangan sulfat kislotasidagi vanillin	Katexinlar, kindensirlangan oshlovchi moddalar, antozianlar

Rutin suvda oz erishi natijasida organizmda ta'siri sustligi uchun dorivor preparat sifatida o'zi qo'llanilmaydi. [3. 224-235]

Shundan ko'rinayptiki rutin eruvchanligini yuqori qilish natijasida vena qoni va tomirlarni davolashda hamda hozir farmazevtik bozordagi preparatlar effektiv voydalanishga sababchi bo'lar edi.

Bizlar ilmiy izlanishlar boshlashdan oldin rutin asosidagi dorivor formalarning skrinini o'tkazdik. Keyin rutin o'zida saqlovchi o'simliklarni. Ular asosida biofaol rutinni olishni ilmiy asoslashga haraka qildik. O'simliklar orasida amarant va yapon safora ko'rtaklarida rutin, hamda amorantin borligini va ikkalari asosida kompozit tayorlash bilan rutinning biologik yutilishiga erishishimiz haqida xulosaga keldik.

O'simliklar terilgach quyosh tegmaydigan joyda quritildi, maydalandi va suv yordamida ekstraksiya o'tkazildi bunda eriuvchanligni oshirish uchun limon kislotasi qo'shildi. Tajribalar 30^0C va 70^0C haroratdagi suv hammomida ayrim- ayrim o'tkazildi. Tajribalar 1- jadvalda keltirilgan.

2- jadval. Safora kurtagi va amaranth gul to'plami asosida kompozit ekstrakt olish

TN	Amarant Gul to'plami gr	Safora Kurtaklari gr	Suv Hajmi ml	Bo'yoq Eritmasi ml	Eritma pH	Quruq Modda gr	Umumiy Quruq Modaga Nisbatan %
1	50	50	1500	1000	5,4	14	0,014
2	60	40	1500	1050	5,5	12	0,011
3	70	30	1500	1250	5,5	13	0,09
4	80	20	1500	1200	5,2	11	0,009
5	90	10	1500	1300	4,5	13	0,01

Amarant gulto'plami va yapon saforasi kurtaklari yordamida rutinning amarantin bilan qattiq dispersiyasini olish (birgalikda eritish va keyin erituvchini haydash) usuli. 250 ml konik kolbaga hisoblangan miqdorda safora kurtagi va amaranth gulto'plami 1:2 nisbatda(massa bo'yicha) qo'shilib 70% etil spirtida 60-700C haroratda aralashma va etanol 1:50 (massa bo'yicha) 30 daqiqa c eritiladi , eritma ajratilib suv hammomida magnit aralashtirgichni qo'llab 60-700C haroratda haydaladi. Oxiri sublimazion quritiladi.

Tajribalar amarant gulto'plami va safora kurtaklari bilan 90:10 nisbatdan 50:50 nisbatgacha o'tkazildi. Jadvaldan ko'rinayaptiki bo'yoq miqdori 90:10 nisbatda ko'p, yuqori kislotalik muhiti ham shu nisbatda, quritilgan quruq massa 50:50 nisbatda ko'p bunga sabab safora kurtagidan rutinning ajralishidir.

Xulosa

Olingan bo'yoq silikagel kolonkasida suv erituvchi sifatida ishlov berrilganda uch aniq fraksiyalar olindi bu amarantin, rutin va amarantin-rutin kompozit bo'yoqdir.

Shu reaksiya orqali rutinning biofarmasevtik xarakteristikasi yuqori bo'lgan shakliga erishildi. Bunda suvda qiyin eriydigan rutinni suvda eruvchi fizik aralashma xoliga yetkazildi. Umumiy xulosa qattiq rutin va amarant tutuvchi o'simliklardan dispers aralashma olish sharoiti ishlab chiqildi va rutinning biofaol holatga keltirildi.Bunga sabab rutinning amorfizatsiyalanishi va kristallining o'zgarishi bo'ldi

Одним из критериев, влияющих на биодоступность, является показатель растворимости. Для решения этой проблемы то есть увеличения растворимости используются твердые системы или многокомпонентные системы. При этом на известном поверхности носителя образуется изменяющейся состав смеси композита. При создании лекарственных препаратов уделяется внимание таким фармакокинетическим параметрам, как биодоступность, проникновение через физиологические барьеры, количество действующего вещества в биологических жидкостях, метаболизм и скорость выведения. Носителем для получения твердых дисперсий служат в современной медицины следующие соединения: полиэтиленгликоль (ПЭГ), хитозан, полиуретаны, циклодекстрины, поливинилпирролидон (ПВП), твин-80идр.[1.87-93;2.46-50].

В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует широкий ассортимент препаратов как растительного, так и химического происхождения, которые обладают ангио протекторными свойствами. Основным источником действующих веществ являются растения, имеющие в своем составе химические соединения флаваноидной структуры. Одним из ярких представителей данного класса соединений является рутин, который обладает ангио протекторным и капилляр укрепляющим действием, а также проявляет антиоксидантные свойства. Данное вещество широко распространено в фармацевтической промышленности и чаще всего используется как компонент поливитаминных препаратов, а также как самостоятельный препарат «Аскорутин» в сочетании с аскорбиновой кислотой. Рутин является веществом, обладающим низкой растворимостью в воде, и как следствие низкой биодоступностью, что ограничивает применение данного вещества в качестве самостоятельного лекарственного препарата [3. 224-235].

В аптеках предлагаются для лечения рутин содержащие поливитамины и «Аскорутин». Эти препараты также являются биологически активными добавками. Можно также отметить следующие препараты содержашие рутин: Витрум, Допелгез, Селмевит, Биомакс и другие. В этих препаратах рутин является витамином Р и таблетки принимаются один раз в день [4. С.21-23].

Рутин [рутозид, кверцетин-3-О-рутинозид], (2-(3,4-дигидроксифинил)-5,7-дигидрокси-3-[α-L-рамнопиранозил-(1→6)-β-D-глю-копиранозилокси]-4Нхромен-4-он) представляет собой желто-зеленый порошок без вкуса и запаха, практически нерастворимый в воде, малорастворимый в этаноле. Под влиянием света легко окисляется и изомеризуется. При нагревании до 200^0С возгоняется, при дальнейшем нагреве разрушается. Структурно он представляет собой рамноглюкозид кверцетина [5.р.1-15]. Данное вещество обнаружено в таких растениях, как софора японская, гречиха посевная, а также в цитрусовых растениях, эвкалипте и др.

Источниками промышленного получения рутина являются Сафора японская. Почки Японской сафоры содержать 12% влажности, 8% золы, 3,5% органические примеси, 1% минеральных веществ, в сухом сырье содержание рутина 16%[6.с.438, 7.с163-170] Из бутонов софоры японской рутин выделяют следующим образом: к 10 г измельченного сырья добавляют 100 мл метанола и экстрагируют 1 час под воздействием ультразвука с частотой 20 кГц при 23^0С. Далее полученную смесь фильтруют, и удаляют метанол с помощью роторного

испарителя. Остаток, представляющий собой алкоголят рутина, растворяют в воде для перевода его в гидратированную форму с последующим осаждением из раствора. Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром для удаления хлорофилла, а осадок, образовавшийся в воде, отфильтровывался и сушился при 70 ^{0}C. [8.с.1367-1370]

Фармакологические свойства рутина

Рутин как лекарственное вещество обладает обширным спектром действий. Благодаря своей способности связывать свободные радикалы и и ионы металлов, рутин считается мощным антиоксидантом [9.с.40-42; 10.с400; 11.р.254-262]. Рутин способен хелатировать ионы железа (валентность II и III), которые могут инициировать образование свободных радикалов кислорода [12. Р.169-174]. Путем связывания свободных радикалов, агликон рутина оказывает защитное действие при реперфузионном повреждении ишемизированных тканей [13.р.209-215; 14.р.481-504]. Также рутин может использоваться в качестве противовоспалительного средства, связывая свободные радикалы, предотвращая инициирование факторов транскрипции цитокинов воспаления. [15.р.10-19;16.р.1975-1979], Таким образом рутин может быть эффективен при лечении хронических воспалительных заболеваний [17. Р.683-687; 18.р.1304-1310]. Свойство рутина связывать свободные радикалы играет важную роль в защите ДНК от различных оксидативных повреждений [19. Р.91-98]. Рутин обладает ингибирующим действием на реакцию перекисного окисления липидов, которая является одним из движущих факторов развития различных кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний [20. С.31-34; 21.с.11-13]. Благодаря данной функции, рутин может быть эффективен при лечении атеросклероза [22. Р.41-48; 23. р. 604-609]. Агликон рутина способен снижать активность индуцируемой NO синтазы (иNOс), тем самым снижая риск возникновения и развития ишемических и реперфузионных повреждений [24.р.1569-1576]. Под воздействием и NOс в макрофагах происходит активное образование оксида азота и супероксидных анионов. Взаимодействуя со свободными радикалами, оксид азота образует пероксинитриты, обладающие высоким поражающим потенциалом. Они способны направленно окислять липротеины низкой плотности, приводя к необратимому повреждению мембран клеток. Связывая NO, агликон рутина способен разрывать данную цепочку реакций, уменьшая риск повреждения липидной мембраны [24.р.1569-1576]. Было доказано, что агликон рутина способен ингибировать агрегацию тромбоцитов, тем самым снижая риск образования тромбов. Рутин может быть эффективным средством для снижения артериального давления, а также влиять на количество холестерола в кровяном русле [26.р.278-284, 27.р.67-75]. Рутин также обладает регенеративными и гепатопротекторными свойствами (исследования на модельном циррозе печени).

Рутин является представителем группы веществ растительного происхождения. Флаваноиды – принадлежат к соединениям C_6-C_3-C_6 ряда; структурно их молекулы представляют собой два бензольных кольца, соединенных между собой трехуглеродным фрагментом [14.р.481-504; 31. Р.1225-1233]. На сегодняшний день известно более 10000 различных соединений флаваноидной структуры. Флавоноиды по своей химической структуре делятся на: катехины, лейкоантоцианидины, флаваноны, дигидрохалконы, халконы, антоцианидины и антоцианы и т.д. [32. Р.243-255].

В растениях флаваноиды присутствуют в виде соединений с сахарами – гликозиды. Сахарные остатки представлены различными моносахаридами – глюкозой, галактозой, ксилозой и др., а также различными ди-, три- и тетрасахаридами [33.р.786-793]. Биологическая роль флавоноидов заключается в участии проведения окислительно-восстановительных процессов, происходящих в растениях. Многие флавоноиды являются пигментами, придающие разнообразную окраску растительным тканям. Они защищают растения от повреждающего действия лучей ультрафиолетового (330-350 нм) и видимого спектра (520-560 нм), благодаря способности поглощать излучение в этих диапазонах [34.с.47-50, 35.р.29-36].

В табл. 1 указаны характерные химические реакции, которые используются для обнаружения флавоноидов в лекарственном растительном сырье.

Таблица1

Химические реакции обнаружения флаваноидов в лекарственном растительном сырье

№	п/п Реактив	Основные группы БАВ
1	Цианидиновая проба (проба Шинода)	Общая реакция на флавоноидные соединения
2	Борно-лимонная реакция (реакция Вильсона-Таубека)	5-оксифлавоны и 5-оксифлавонолы
3	КОН	Антрацены, халконы, ауроны
4	NH_3 (в парах или растворе)	C=O содержащие соединения (флавоноиды, пигменты, антоцианы, антрахиноны, халконы, ауроны, ксантоны и др.)
5	$FeCl_3$	Триоксипроизводные флавоноидов
6	Ванилин в концентрированной серной кислоте	Катехины, конденсированные дубильные вещества, антоцианы

В связи с малой растворимостью рутина в воде сам рутин не используется как лекарственный препарат [3. 224-235].

Все это позволяет нам заключить вывод что для фармацевтической промышленности для получения препаратов лечения ангиопротекторные капилляроукрепляющие крови венн и капилляров требуется биодоступные препараты рутина. Поэтому при начале исследования мы провели скрининг лекарственных форм рутина. Позже провели поиск растений содержаших рутин. На базе этих данных решили создать биодоступные формы рутина. Пришли к выводу что для этих целей более доступными являются бутоны амаранта и почки Сафоры японской. После сбора сырья, как обычно высушили в солнцезашитном пространстве, измельчали и смешивали в разных соотношениях также для увеличения растворимости добавили лимонную кислоту. Опыты проводили при 30^0C и 70^0C на водяной бане. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 2. Получение композита из почек Сафора японской и бутонов амаранта

TN	Бутоны амаранта гр	Почки Safora гр	Объем воды мл	Раствор краски млl	pH Раствора	Сухой остаток гр	% в пересчете на сухую массу вещества
1	50	50	1500	1000	5,4	14	0,014
2	60	40	1500	1050	5,5	12	0,011
3	70	30	1500	1250	5,5	13	0,oqo
4	80	20	1500	1200	5,2	11	0,009
5	90	10	1500	1300	4,5	13	0,01

Также нами был получен твердая смесь композита из Сафоры японской и бутонов амаранта. Смесь растворялся и подвергался сушке перегонкой растворителя.

В коническую колбу емкостью 250 мл добавляли в соотношение 1:2 почки Сафоры японской и бутонов амаранта (по массе), добавляли 70% этанол в соотношение 1:5 (по массе) и нагревали в течение 30 минут при температуре 60-70^{0}C , после перегоняли растворитель в ваакуме, подвергли сублимационной сушке.

Опыты с бутонами цветов амаранта и почками Сафора проводились в соотношениях от 90:10 до 50:50. Из данных таблицы видно при соотношение 90:10 количество полученных красильных смесей наиболее высокое, при данном соотношение также высокий pH кислотный среды , повышенное содержание сухого остатка при соотношение 50:50 объясняется осаждением рутина из почек Сафора.

Полученный красильный экстракт разделялся на компоненты элюрованием водой, при этом получены три фракциисодержашие рутин, амарантин, и композит амарантин+рутин

Выводы

1. Осушествлен синтез биодоступной формы рутина из Сафоры японской (почки) и бутонов амаранта
2. Предлагаютя жидкий и твердый смесь биодоступного рутина который аморфизирован и изменен кристалличности рутина

INTRODUCTION

Most often, the main indicator is the absorption of the drug in the body. To solve this problem, i.e. to increase solubility, solid systems and multi-component systems are used. Composite mixtures with variable composition are formed on a certain carrier. Absorption of the medicinal product into the body, its ability to pass through physiological barriers, the amount of its effect and its exit from the body are of great importance.

The following substances are used as solid carriers in modern medicine: polyethylene glycol, chitosan, polyurethanes, cyclidextrins, polyvinylpyrrolidone, twin-80, etc. [1.87-93; 2.46-50]

Herbal and chemical angioprotective drugs are known in the pharmaceutical market. Flavanoid structural substances show such properties. Among such substances, rutin stands out, it has angioprotective, blood vessel strengthening, and antioxidant properties. As a result of low solubility of rutin in water, it is not used as a medicinal preparation due to its weak effect on the body. [3. 224-235]

In pharmacies, it is used as a component of polyvitamin complexes and together with ascorbic acid in the form of the drug "Ascorutin".

Medicines in pharmacies that contain routine are vitamins and biologically active supplements. The following vitamin preparations contain rutin: Vitrum, Dopelgerz, Selmevit, Biomax, etc. Among them, rutin is vitamin P, the preparations are taken one tablet a day and have no foreign side effects [4. C.21-23].

Literature analysis and methods

Rutin [rutoside, quercetin-3-O-rutinoside], (2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[α-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranosyloxy]-4H-chromen-4-one) is a yellow-green powder, colorless and odorless, almost insoluble in water, slightly soluble in ethanol. It is oxidized and isomerized under the influence of light. It sublimates at a temperature of 200^{0}C, above which it decomposes. The structure is the rhamnoglucoside quercetin [5.p.1-15]. This substance is found in Japanese safflower, cultivated buckwheat and citrus plants, eucalyptus, etc. The main raw material is saffron buds, moisture content is 12%, ash is 8%, organic additives are 3.5%, minerals should not be more than 1%. , often the amount of rutin in dry raw materials is 16% [6.c.438, 7.c163-170] Rutin is extracted from the plant. For example, 10 grams of Japanese sophora buds are added to 100 ml of methanol and stored for 1 hour at a temperature of 230C at a frequency of 20 kHz. The mixture is then filtered and the methanol is evaporated through a rotor. The residue is rutin alcohol, which is dissolved in water and transferred to its hydrated form and then precipitated. The resulting mixture is

separated from chlorophyll by extraction with diethyl ether, the separated precipitate is filtered and dried at 700C. [8.c.1367-1370]

Rutin and its pharmacological effects

Rutin is a broad-spectrum medicinal substance. It is a powerful antioxidant due to the binding of free radicals and metal ions [9.c.40-42; 10.c400; 11.p.254-262], rutin forms chelates of iron ions (valences II and III) and forms free oxygen radicals [12. P.169-174]. Due to binding of free radicals, rutin prevents reperfusion damage of exhausted tissues [13.p.209-215; 14.p.481-504]. In the prevention of inflammation, inflammation binds free radicals in the inhibition of cytokine transcription factors. [15.p.10-19; 16.p.1975-1979], therefore, rutin is effective in patients with chronic colds [17. P.683-687; 18.p.1304-1310]. Rutin's ability to bind free radicals has been proven to prevent various types of oxidative damage to DNK. [19. P.91-98].

The property of inhibition of lipid peroxide oxidation, which affects the development of cardiovascular and neurodegenerative diseases in the body, has been determined in routine. [20. C.31-34; 21.c.11-13]. Therefore, rutin is effective in the treatment of atherosclerosis [22. P.41-48; 23.p.604-609]. Rutin disrupts the chain of reactions by binding NO in the body and prevents lipid membrane damage [24.p.1569-1576]. Studies have shown that rutin prevents the formation of thrombus by inhibiting thrombocyte aggregation. In addition, rutin lowers arterial pressure and affects the amount of cholesterol in the bloodstream [26.p.278-284, 27.p.67-75]. Rutin showed regenerative and hepatoprotective properties in liver serosis model [28. C.57-59, 29.p.557-563]. When patients with diabetes took rutin, it was found that the amount of glucose and glycylated hemoglobin decreased [30.p.214-219]. As a result of the effect of rutin on the immune system, it leads to better absorption of vitamin C and increases the therapeutic potential [20. C.31-34].

Rutin belongs to the group of flavonoids. Flavanoids are substances of the S6-S3-S6 series in which two benzene rings are joined by a three-carbon fragment. [14.p.481-504; 31. P.1225-1233]. Today, more than 10,000 flavanoid structural substances have been identified. Depending on the state of oxidation, flavonoids are divided into: catechins, leucoanthocyanidins, flavanones, dihydrochalcones, chalcones, anthocyanidins and anthocyanins [32. P.243-255]. In plants, flavonoids are found in the form of glycosides connected with sugars. Sugar residues consist of various monosaccharides: glucose, galactose, xylose, etc., and are connected with di-, tri- and tetra-sugars [33.p. 786-793]. Flavanoids take part in oxidation-reduction processes in plants, most of them are pigments and cause different coloration of plant tissues. They protect plants from UV rays (330-3560 nm) and damage in the visible spectrum (520-560 nm) because they absorb light in these wavelengths [34.c.47-50, 35.p.29-36]

RESULTS AND DISCUSSION

Table 1 lists chemical reactions for the determination of flavonoids in medicinal plant raw materials.

Table 1

NN	Reactive	Main groups of biologically active substances
1	Cyanidin reaction (Shinoda test)	A general reaction for flavanoid compounds
2	Boron-citric acid (Wilson-Taubeck reaction)	5-oxyflavones and 5-oxyflavanols
3	KOH	Anthracenes, chalcones, aurones
4	NH_3 (vapor or solution)	C=O binding compounds (flavonoids, pigments, anthocyanins, anthraquinones, chalcones, aurones, xanthones, etc.)
5	$FeCl_3$	Trioxyderivatives of flavanoids

6	Vanillin in concentrated sulfuric acid	Catechins, condensing agents, anthocyanins

As a result of low solubility of rutin in water, it is not used as a medicinal preparation due to its weak effect on the body. [3. 224-235]

As a result of increasing the solubility of corynaptic rutin in the treatment of venous blood and veins, as well as drugs on the pharmaceutical market, it would be the cause of effective swelling.

Before starting scientific research, we conducted a screening of medicinal forms based on rutin. Then the plants that keep the rutin in it. Based on them, we tried to scientifically justify the production of bioactive rutin. Among the plants, amaranth and Japanese safflower buds contain rutin and amorantin, and we came to the conclusion that we can achieve biological absorption of rutin by preparing a composite based on both.

After picking, the plants were dried in the sun, crushed and extracted with water, with citric acid added to increase solubility. The experiments were carried out individually in a water bath with temperatures of 30^0C and 70^0C. Experiments are presented in Table 1.

Table 2. Obtaining a composite extract based on safflower buds and amaranth flowers

TN	Amarant A bunch of flowers gr	Safora Buds gr	Water Size ml	Paint Solution ml	Solution pH	Dry Substance gr	General Dry To fashion Relatively %
1	50	50	1500	1000	5,4	14	0,014
2	60	40	1500	1050	5,5	12	0,011
3	70	30	1500	1250	5,5	13	0,oq
4	80	20	1500	1200	5,2	11	0,009
5	90	10	1500	1300	4,5	13	0,01

A method for obtaining a solid dispersion of rutin with amaranth using amaranth inflorescences and Japanese safflower buds (dissolving together and then driving off the solvent). In a 250 ml conical flask, add safflower bud and amaranth inflorescence in a ratio of 1:2 (by mass) and dissolve the mixture in 70% ethyl alcohol at a temperature of 60-700C and ethanol 1:50 (by mass) for 30 minutes. , the solution is separated and stirred in a water bath at a temperature of 60-700C using a magnetic stirrer. The end is sublimation dried.

Experiments were conducted with amaranth flowers and safflower buds in a ratio of 90:10 to 50:50. It can be seen from the table that the amount of dye is high in the ratio of 90:10, the high acidity medium is also in the same ratio, and the dried dry mass is high in the ratio of 50:50. The reason for this is the separation of rutin from the gall bud.

CONCLUSION

When the obtained dye was treated as a water solvent in a silica gel column, three distinct fractions were obtained: amaranth, rutin, and amaranth-rutin composite dye.

Through this reaction, a form of rutin with high biopharmaceutical characteristics was achieved. In this case, rutin, which is difficult to dissolve in water, was reduced to a water-soluble physical mixture. General conclusion: the conditions for obtaining a dispersed mixture from solid rutin and amaranth-bearing plants were developed and rutin was brought to a bioactive state.

References

1. Алексеев К.В. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированных высвобождением / К.В.Алексеев /и др/ //Российский химический журнал,-2010.-№6.-с.87-93

2. Астахова А.В. Современные технологии лекарственных форм получение, исследование и применение комплексов включения лекарственных веществ с циклодекстринами / А.В.Астахова, К.Б. Демина// Хим.-фарм. журнал.2004.-№2.-с.46-50
3. Sholz S., Williamson G. interactions affecting the biovailabillity of dietary poliphenols in vivo// Int J Vitam Nutr Res/-2007/-77.-p.224-235
4. Кузнецов, А.В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием / А.В. Кузнецов // Фармация, 2002. – № 2. – С.21–23.
5. Cuyckens, F., Claeys, M. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. // ***Journal of Mass Spectrometry.*** – 2004. – 39(1). – P.1–15.
6. Бердимурамова, Г.Д. Биологически активные вещества растений: выделение, разделение, анализ./ Г.Д. Бердимурамова, Р.А. Музычкина, Д.Ю. Корулькин, Ж.А. Абилов. // Алматы: Изд-во КазНУ, 2006. – 438 с.
7. Ковалева, Л.Г. Современное состояние и перспективы дальнейшего исследования плодов софоры японской / Л.Г. Ковалева, А.М. Сампиев, М.Р. Хочава, Е.Б. Никифорова // Научные ведомости Белгородского университета, 2012. – № 22 (141), Вып. 20. – С. 163–170.
8. Сабиров, К.А. Количественное определение рутина при переработке софоры японской // Хим.–Фарм. Журн., 1989. – Тю.23. – №11. – С.1367– 1370.
9. Попова, А.С. Особенности липопероксидации и антиоксидантной активности в крови и печени белых мышей при введении рутина // Дальневост. Мед. Журн., 2001. – №2. – С.40-42.
10. Штильман, М.И. Полимеры медико-биологического назначения / М.И.Штильман // ИКЦ Академкнига, 2006. – 400с.
11. McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, et al. Chronic quercetin ingestion and exercise-induced oxidative damage and inflammation. // *Appl Physiol Nutr Metab.* – 2008. – 33. – P.254-262.
12. Das S, Mandal AK, Ghosh A, et al. Nanoparticulated quercetin in combating age related cerebral oxidative injury. // *Curr Aging Sci.* – 2008. – 1. – P.169-174
13. Gupta R, Singh M, Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. // *Pharmacol Res.* – 2003. – 48. – P.209-15.
14. Harborne, J.B., Williams, C.A. Advances in flavonoid research since 1992.// *Phytochemistry.* – 2000. – 55(6). – P.481–504
15. Kauss T, Moyner D, Rambert J, et al. Rutozide decreases human macrophage-derived inflammatory mediators and improves clinical signs in adjuvant-induced arthritis. // *Arthritis Res Ther.* – 2008. – 10. – 19
16. Valério DA, Georgetti SR, Magro DA, et al. Quercetin reduces inflammatory pain: inhibition of oxidative stress and cytokine production. // ***J Nat Prod.*** – 2009. – 72. – P.1975-1979.
17. Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavanoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. // *Farmaco*. – 2001. – 56. P.683-687.
18. Mamani-Matsuda M, Kauss T, Al-Kharrat A, et al. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators. // *Biochem Pharmacol.* – 2006. – 72. –P.1304-1310.
19. Russo A, Acquaviva R, Campisi A, et al. Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors. // *Cell Biol Toxicol.* – 2000. – 16. – P.91-98.
20. Ботвинева, Л.А. Эффекты сочетаемого приема минеральной воды с аскорбиновой кислотой и рутином в эксперименте и клинике // Вопр. курортологии, физиотерапии и леч физ-ры – 2000. – №2. – С. 31-34.

21. Браславец, А.Я. Использование антиоксидантов в терапии начальных проявлений атеросклероза сосудов головного мозга. // Терапия нач. сосуд. пат. гол. мозга. – 1990. – С.11-13.
22. Iijima K, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. // *Curr Opin Lipidol.* – 2001. – 12. `P.41-48.
23. Juźwiak S, Wójcicki J, Mokrzycki K, et al. Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits. // *Pharmacol Rep.* – 2005. – 57. P.604-609
24. Jeong JJ, Ha YM, Jin YC, et al. Rutin from Lonicera japonica inhibits myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis in vivo and protects H9c2 cells against hydrogen peroxide–mediated injury via ERK1/2 and PI3K/Akt signals in vitro. // Food Chem Toxicol. – 2009. – 47. P.1569-1576.
25. Olszanecki, R., et al. Flavonoids and nitric oxide synthase. // *Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2002. – 53. – P.571–584.
26. Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolffram S, et al. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. // *J Nutr.* – 2010. – 140. P.278-284
27. Erez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. // *Pharmacol Rep.* – 2009. – 61. P.67-75.
28. Хакимов, З.З. Сравнительное изучение влияния фитина и рутина на активность монооксигеназной системы печени при хроническом гепатите // Докл. АН УзССР, 1989. – №11. – С.57–59.
29. Janbaz KH, Saeed SA, Gilani AH. Protective effect of rutin on paracetamol- and CCl_4- induced hepatotoxicity in rodents. // *Fitoterapia.* – 2002. – 73. – P.557-563.
30. Fernandes AA, Novelli EL, Okoshi K, OkoshiMP, Di Muzio BP, Guimarães JF, Fernandes Junior A, Biomed Pharmacother. Influence of rutin treatment on biochemical alterations in experimental diabetes. *// Biomed Pharmacother.* – 2010. – 64(3). – P.214-219.
31. Pollastri S., M. Tattini. Flavonols: old compound for old roles. // *Ann. Bot*. – 2011. – 108. – P.1225–1233.
32. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. // *Am J Clin Nutr.* – 2005. – 81. – P. 243-255.
33. Agati G., Tattini M., Multiple functional roles of flavonoids in photoprotection.// *New Phytol*. – 2010. – 186. – P. 786–793.
34. Эпштейн, Н.А. Исследование взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ в твёрдых лекарственных формах / Н.А. Эпштейн, С.В. Емшанова // Хим. Фарм. жур.,1995. – Т.29. – №3. – С.47–50.
35. Pourcel L., Routaboul J.M., Cheynier V., Lepiniec L., Debeaujon I. Flavonoid oxidation in plants: from biochemical properties to physiological functions. // *Trends Plant Sci*. – 2006. – 12. – P.29–36

Author Biographies

***Eldor R. Khaydarov**, Namangan State University*

Basic doctoral student of the Department of Organic Chemistry

***Dilrabo R. Khaydarova**, Namangan State University*

Associate Professor of the Department of Organic Chemistry, Doctor of Philosophy (PhD) in Chemical Sciences

***Shavkat V. Abdullaev**, Namangan State University*

Professor of the Department of Organic Chemistry, Doctor of Chemical Sciences, full member of the Tabobat Academy of Uzbekistan