

ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК – 615. 1/4 (575.3)

На правах рукописи

Рахмонов Афзунмехр Усмоналиевич

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
ШАЛФЕЯ МУСКАТНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО
В ТАДЖИКИСТАНЕ**

**Диссертация
на соискание ученой степени доктора философии (PhD),
доктор по специальности 6D110400 – Фармация
по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств**

**Научный руководитель:
доктор фармацевтических
наук, Мусозода С. М.**

Душанбе–2020

Оглавление

Перечен сокращений и условных обозначений	5
Введение	6
Общая характеристика работы	9
Глава 1. Перспективы создания лекарственных форм на основе растений рода <i>salvia l.</i> (обзор литературы)	17
1.1. Ботанико-фармакогностическая характеристика растений рода <i>Salvia L.</i> , произрастающих в Таджикистане.....	17
1.2. Растения рода <i>Salvia L.</i> – перспективные источники биологически активных веществ.....	24
1.3. Лекарственные формы на основе биологически активных веществ растений рода <i>Salvia L.</i>	29
1.4 Анализ рынка лекарственных препаратов Таджикистана, используемых для лечения полости рта и горла.....	34
Глава 2. Материал и методы исследований.....	42
2.1. Объекты исследования.....	42
2.1.1. Лекарственные вещества.....	42
2.1.2. Характеристика вспомогательных веществ.....	44
2.2. Методы исследования.....	45
2.2.1. Сведения о приборах.....	45
2.2.2. Аналитические методы исследования.....	45
2.2.3. Фармако-технологические методы исследования.....	47
2.2.4. Физико-химические методы исследования.....	49
2.2.4.1. Идентификация основных групп БАВ в составе ГЭЛШМ.....	49
2.2.4.2. Количественное определение основных групп БАВ в ГЭЛШМ	51
2.2.4.3. Идентификация основных групп БАВ в составе таблеток.....	53
2.2.4.4. Метод количественного определения БАВ в составе таблеток..	54
2.2.5. Статистические методы анализа.....	54
2.2.6. Биологические методы исследования.....	55
Глава 3. Разработка технологии и стандартизация густого	

экстракта шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане.....	56
3.1. Теоретическое обоснование технологии получения густого экстракта.....	56
3.2. Определение фармако-технологических параметров сырья.....	59
3.3. Выбор экстрагента.....	61
3.4. Выбор степени измельчения сырья.....	68
3.5. Исследование условий получения ГЭЛШМ и обоснование фармако-технологического режима выпаривания жидкого экстракта	69
3.6. Исследование качественного состава биологически активных соединений ГЭЛШМ.....	71
3.6.1. Обнаружение фенольных соединений.....	71
3.6.1.1. Обнаружения фенольных соединений методом бумажной хроматографии.....	71
3.6.2. Обнаружение флавоноидов.....	72
3.6.3. Обнаружение гидроксикоричных кислот.....	74
3.7. Изучение растворимости субстанции ГЭЛШМ.....	75
3.8. Определение количественного содержания групп биологически активных соединений в ГЭЛШМ.....	75
3.9. Стандартизация густого экстракта листьев шалфея мускатного	76
Глава 4. Разработка состава и технологии таблеток на основе густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане.....	81
4.1. Обоснование выбора состава вспомогательных веществ.....	82
4.2. Изучение теста «Растворение» для таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного.....	92
4.3. Стандартизация таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного.....	94
4.4. Исследование критериев качества разработанных таблеток.....	95
4.5. Разработка технологической схемы получения таблеток.....	96

4.6. Изучение фармакологической активности разработанных таблеток с ГЭЛШМ.....	106
4.6.1. Изучение острой токсичности.....	108
4.6.2. Изучение противовоспалительной активности.....	109
Обсуждение результатов	114
Заключение	116
Список литературы	118
Приложения	140
Приложения 1.	140
Приложения 2.	142
Приложения 3.	144
Приложения 4.	145
Приложения 5.	145
Приложения 6.	148
Приложения 7.	150
Приложения 8.	152
Приложения 9.	153
Приложения 10.	154
Приложения 11.	155

Перечен сокращений и условных обозначений

АФИ	– активный фармацевтический ингредиент
БАВ	– биологически активные вещества
БХ	– бумажная хроматография
ВС	– вспомогательное вещество
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГР	– государственный реестр
ГЛС	– готовое лекарственное средство
ГЭЛШМ	– густой экстракт листьев шалфея мускатного
ГФ	– Государственная фармакопея
ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
ЕФ	– Европейская фармакопея
ЛС	– лекарственное средство
ЛР	– лекарственные растения
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное средство
МЗ	– Министерство Здравоохранения
МКК	– методики контроля качества
НД	– нормативная документация
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	– острые респираторные заболевания
ОФС	– общая фармакопейная статья
РТ	– Республика Таджикистан
СРП	– средства растительного происхождения
ТР	– технологический регламент
ТСХ	– тонкослойная хроматография
ФС	– фармакопейная статья

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. В современном обществе проблема сохранения и поддержания на должном уровне здоровья населения страны является одним из актуальных и наиболее приоритетных направлений системы здравоохранения, а также одним из главных факторов национальной безопасности государства. Для ее решения важным является состояние рынка лекарственных средств (ЛС), который в последние годы имеет тенденцию к увеличению номенклатуры ЛС, расширения их ассортимента, роста и спроса на безрецептурные ЛС с учетом современных подходов к доступной и эффективной фармакотерапии и профилактики заболевания населения [Губанова Е.А. 2010; Корсун, В.Ф. 2008; Макарова А. С. 2015].

В связи с выше изложенным, актуальной задачей современной фармацевтической науки является поиск новых средств растительного происхождения с гарантированно обеспеченной сырьевой базой для успешной реализации отечественных программ, предусмотренных в целях развития фармацевтического сектора отрасли здравоохранения Таджикистана, по разработке и внедрению в производство эффективных, безопасных, нетоксичных, согласно европейским стандартам качества стандартизированных средств на растительной основе, изготовленных согласно новейших технологий, с подтвержденным действием и дозировкой [Чуешов В.И. 2002; Халифаев, Д. Р. 2004; Шоев М. Д. 2019].

Эфиромасличные и флавоноидсодержащие растения составляют основной массив наиболее популярных и широко используемых видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) как в отечественной, так и в мировой медицине. Так, например, в Государственной Фармакопее (ГФ) XI издания из 88 видов ЛРС по содержанию эфирного масла стандартизуется 17 видов, а по содержанию флавоноидов – 11 видов, т.е. в сумме около третьей части. В Европейской фармакопее 27 видов лекарственных растений (ЛР) стандартизуются по содержанию эфирного масла и 18 – по содержанию

флавоноидов. К таким видам ЛРС, безусловно, можно отнести широко применяемые в медицинской практике эфиромасличные растения – видов шалфея (*Salvia L.*). Наиболее известным считается шалфей мускатный (*Salvia Sclarea L.*), содержащий в достаточной степени значительное количество эфирного масла, что и обуславливает его широкий спектр фармакологического действия и применение в медицине [Назаров М.Н. 2001; Государственная программа РТ 2005; Государственная Фармакопея 2018; Флора 1988].

Шалфей мускатный (Salvia Sclarea L.) – это растение, которое давно и достаточно широко применяется в народной медицине. Этот вид шалфея отличается высоким содержанием эфирного масла, а все части растения обладают терапевтическим действием [Губанова Е.А. 2010; Мусозода С. М. 2019; Макарова А. С. 2015].

В мировом масштабе оториноларингологические патологии являются одними из самых распространенных заболеваний, которые следует отнести к первоочередным и приоритетным проблемам современной системы здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения более 80% больных обращаются в медицинские учреждения по причине возникновения у них острых респираторных заболеваний – острой респираторной вирусной инфекции в сочетании с заболеваниями ЛОР–органов. В связи с этим обеспечение как физической, так и экономической доступности ЛС, в том числе, применяемых в ЛОР-практике продолжает оставаться одной из актуальных задач здравоохранения [Справочник Видаль 2015; Рахманов А. У. 2019; Шоев М. Д. 2019;].

Для лечения заболеваний ЛОР–органов наиболее обоснованными и оптимальными является наличие антимикробных и противовоспалительных свойств в средствах растительного происхождения (СРП), которые благодаря их широкому спектру терапевтического действия, низкой токсичности, удобству применения, простоте дозирования и другим положительным свойствам, становятся все более популярными и востребованными при лечении различных заболеваний. Листья шалфея мускатного, произрастающего в

Таджикистане, являются одним из немногих перспективных источников растительного происхождения с целью дальнейшего получения из них лекарственных фитопрепаратов данной фармакологической группы [Губанова Е.А. 2010; Макарова А. С. 2015].

Следует также отметить об актуальности стандартизации СРП в виде растительных экстрактов, которые также нашли широкого применения в мировой фармации и медицине в качестве как самостоятельной субстанции растительного происхождения или активного фармацевтического ингредиента (АФИ), так и в составе других различных лекарственных форм. Густые экстракты также используются как полупродукты для ряда лекарственных форм (настоек, таблеток).

Потребность медицины в современных высокоэффективных и качественных ЛС с каждым годом растет, а повышение уровня обеспеченности населения эффективными ЛС и расширения их номенклатуры мотивирует процесс разработки состава, технологии производства, стандартизации таблеток на основе растительных экстрактов и является актуальной задачей современной фармации [Губанова Е.А. 2010; Макарова А. С. 2015].

Степень изученности проблемы. Несмотря на то, что о целебных свойствах листьев шалфея мускатного известно с древних времён, из – за недостаточные изученности химического состава листьев шалфея мускатного и отсутствия нормативной документации о сырье листьев шалфея мускатного, фитохимические исследования густого экстракта листьев шалфея мускатного и разработка лекарственного препарата на его основе является актуальной задачей [Губанова Е.А. 2010; Макарова А. С. 2015; D. Kavvadias 2003; P. Farkas 2005].

Теоретические и методологические основы исследования

Теоретической и методологической основой исследования послужили труды зарубежных и отечественных учёных о недостатках и неэффективности лекарственных средств, касающихся лечения заболеваний оториноларингологии [Губанова Е.А. 2010; Макарова А. С. 2015].

Общая характеристика работы

Цель исследования. Целью диссертационной работы является фармацевтическая разработка научно обоснованного состава, технологии получения таблеток противовоспалительного и антимикробного действия, разработанных на основе выделенной и стандартизированной растительной субстанции – густого экстракта листьев шалфея мускатного (ГЭЛШМ), произрастающего в Таджикистане, а также разработки их методик контроля качества.

Объект исследования – листья шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, ГЭЛШМ, таблетки на основе ЭЛШМ, а также данные государственного реестра (ГР), электронные базы данных и информационно-поисковые системы ЛС Республики Таджикистан (РТ).

Предмет исследования – идентификация БАВ, определение их количественного содержания, выбор оптимальных технологических параметров получения густого экстракта листьев шалфея мускатного, разработка состава и технологии таблеток с ГЭЛШМ, разработка проектов МКК на ГЭЛШМ; ТР и МКК на таблетки с ГЭЛШМ, установление условий и сроков хранения, изучение биологической активности исследуемых таблеток.

Задачи исследования. В соответствии с поставленной целью необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести анализ данных литературы относительно ботанической характеристики, распространения, химического состава и применения в медицине листьев шалфея мускатного, а также проанализировать требования Европейской фармакопеи, Государственной фармакопеи России, Государственной фармакопеи Украины и ведущих фармакопеев мира по анализу и стандартизации ЛРС, растительных экстрактов и ЛС на растительной основе, подходы по выбору биологически активных веществ (БАВ) для оценки их содержания в цепочке ЛРС – экстракт – готовое лекарственное средство (ГЛС).

2. Провести маркетинговые исследования противовоспалительных и

антимикробных лекарственных препаратов на основе листьев шалфея, их растительных экстрактов, представленных на фармацевтическом рынке Таджикистана, обосновать целесообразность разработки ЛС в форме таблеток с ГЭЛШМ.

3. Обосновать и оптимизировать условия экстрагирования листьев шалфея мускатного; разработать технологию получения ГЭЛШМ; провести фитохимическое исследование групп БАВ ГЭЛШМ с целью выбора БАВ для разработки методов контроля качества полученных экстрактов и ГЛС на их основе.

4. Обосновать на основе проведенных исследований наиболее рациональный состав и разработать оптимальную технологию таблеток на основе ГЭЛШМ, исследовать показатели качества разработанных таблеток, изучить условия их хранения и сроки годности.

5. Разработать нормативно-технологическую документацию – фармакопейную статью (ФС) на ГЭЛШМ и проекты технологического регламента и МКК на таблетки с ГЭЛШМ; провести их апробацию в условиях промышленного производства согласно действующим регуляторным требованиям.

6. Исследовать биологическую безвредность и специфическую активность разработанной лекарственной формы.

Методы исследования. Качественное и количественное содержание БАВ определяли фармакопейными методами, а также использовали ТСХ, БХ, спектрофотометрию.

При решении поставленных в работе задач использовали также методы оценки: технологических свойств ЛРС, физико-химических свойств растительных экстрактов, физических и технологических свойств масса для таблетирования, фармако-технологические испытания разработанных таблеток. Статистическую обработку результатов экспериментов проводили согласно требованиям ГФ XIV.

Область исследования соответствует паспорту ВАК при Президенте

Республики Таджикистан по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности по пунктам 1, 3 и 4 паспорта специальности «Технология получения лекарств».

Этапы исследования. Написание диссертации проводилось поэтапно.

На первом этапе нами была изучена литература по данной проблематике, была сформирована тема и цель диссертации.

Вторым этапом был сбор листьев шалфея мускатного, их дальнейшая обработка, сушка, определение химического состава, получение густого экстракта, фармако-технологическое исследование густого экстракта, разработка состава таблеток на основе ГЭЛШМ, фармако-технологические исследования таблеток.

Третьим этапом было проведение экспериментальных работ на лабораторных животных (белые мыши).

На четвёртом этапе были получены результаты экспериментальных исследований, проведен анализ статистических данных. Исходя из результатов собственных исследований были сформулированы выводы.

Основная информационная и экспериментальная база. В диссертационной работе подробно изучена информация (диссертации, защищённые в Республике Таджикистан, в России и в Украине, статьи в научных журналах, конференций, данные государственной статистики и ВОЗ) о разработке нового лекарственного препарата на основе ЛРС, применяемых для лечения заболеваний оториноларингологии.

Исследования проводились на кафедре фармацевтической технологии и биотехнологии, кафедре фармации ТНУ и лаборатории фармакологии Института химии им. В.И. Никитина НАН Таджикистана под руководством профессора И. Ф. Рахимова.

Достоверность диссертационных результатов. При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, имеющее действующие свидетельства о проверке. Методами

статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Научная новизна исследования. Проведены исследования по изучению химического состава и определению количественного содержания БАВ листьев шалфея мускатного и разработан проект МКК. Впервые научно обоснованы и экспериментально подтверждены подходы к разработке состава и оптимальной технологии получения ГЭЛШМ и таблеток на его основе, на которые подготовлены проекты нормативной документации (НД) в виде ТР и МКК.

Исследована зависимость технологических параметров порошкообразных смесей от добавления вспомогательных веществ и давления прессования таблеток.

Впервые научно обоснованы и экспериментально апробированы в условиях промышленного производства наработанные серии тест-образцов таблеток с ГЭЛШМ по разработанной технологии, разработан проект МКК на таблетки с ГЭЛШМ, с учетом критериев качества в цепочке: ЛРС – субстанция – ГЛС.

Исследованы показатели контроля качества таблеток с ГЭЛШМ, установлены условия и срок их хранения.

Фармакологическими исследованиями определена острая токсичность и доказана безвредность таблеток с ГЭЛШМ, установлена противовоспалительная и антимикробная активность разработанного лекарственного препарата.

Новизна исследований подтверждена и защищена два патента интеллектуальной собственности, в Республике Таджикистан и Украине.

Теоретическая ценность исследования заключается в исследовании фармакогностических характеристик и химического состава листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане.

Обоснована перспективность использования густого экстракта из листьев шалфея мускатного в составе твердой ЛФ.

Практическая ценность исследования. Разработана технология

получения густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане.

На основании комплексных фармако-технологических, физико-химических и фармакологических исследований обоснован состав и разработана технология таблеток, разработаны технологическая схема, проект технологического регламента на производство таблеток с ГЭЛШМ.

Разработаны ФС «листья шалфея мускатного густой экстракт» и «густой экстракт листьев шалфея мускатного».

Производство таблеток с ГЭЛШМ с разработанным составом согласно проекта технологического регламента ТР 64-00481241-35-15 апробировано в условиях промышленного производства ООО «АПИТЕК - А» (акт апробации от 15.02.2019 г.) и установлено, что разработанная технология в промышленных условиях полностью воспроизводится и не вызывает затруднений.

Положения, выносимые на защиту:

- изучение фармакогностических характеристик листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане;
- проведение физико-химических и фармако-технологических исследований густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, вспомогательных веществ;
- разработка состава препаратов лечебного и профилактического действия на основе растительного сырья – листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане;
- изучение стабильности таблеток густого экстракта листьев шалфея мускатного;
- выявление результатов анализа показателей норм качества разработанных таблеток и ГЭЛШМ;
- определение экспериментальных, теоретических данных фармакологической активности биологически активных соединений листьев шалфея мускатного и результатов изучения безопасности таблеток на их основе.

Личный вклад соискателя. Диссертационная работа является самостоятельным завершённым научным трудом, посвящённым фармацевтической разработке научно обоснованного состава, технологии получения таблеток противовоспалительного и антимикробного действия. Лично автором проведён информационный поиск по теме диссертационной работы и анализ первоисточников, анализ современных исследований по определенной проблематике; проведён фитохимический анализ листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане; разработан и научно обоснован способ получения ГЭЛШМ и проведены фармако-технологические и физико-химические исследования их свойств. Разработаны фармакопейные статьи и МКК на листья шалфея мускатного, ГЭЛШМ, таблетки с ГЭЛШМ с определением единых параметров стандартизации в цепи ЛРС – экстракт – ГЛС.

Теоретически обоснованы и экспериментально разработаны состав и технология производства в промышленных условиях таблеток с ГЭЛШМ; проведены биофармацевтические, физико-химические и фармако-технологические исследования разработанного ЛС. Полученные результаты физико-химических, фармако-технологических и биологических исследований диссертантом проанализированы, систематизированы и статистически обработаны.

При участии автора разработан проект ТР на производство таблеток с ГЭЛШМ и проведена их наработка в условиях промышленного производства.

Постановка цели, задач исследования, а также обсуждение результатов и обобщение выводов диссертационной работы осуществлены при участии научного руководителя и ученых, совместно с которыми проводились экспериментальные исследования, являющимися соавторами научных публикаций. Из научных трудов, опубликованных в соавторстве, в диссертации приведены лишь те положения, разработки и рекомендации, которые являются результатом личных исследований автора. Личный вклад автора указывается по тексту диссертации, а также в списке публикаций автореферата.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов. Основные положения работы изложены и обсуждены на Республиканской ежегодной научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, сотрудников ТНУ, посвященной «Году развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021 гг.)» и «400-летию Миробида Сайидо Насафи» (20-27 апреля 2019 года); Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «С учасні досягнення та перспектив и розвитку апітерапії в Україні» (25 січня 2020 року) – С. 10-12, Харьков, 2020; Республиканской ежегодной научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, сотрудников и студентов ТНУ, посвященной «5500-летию древнего Саразма», «700-летию выдающегося таджикского поэта Камола Худжанди» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)», Душанбе, 2020; Матеріали Міжнародної Internet-конференції «Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy» (22-23 жовтня 2020 року) – С. 168-169, г. Харьков, 2020;

На основании проведенных исследований разработаны и утверждены Фармакопейным комитетом Республики Таджикистан ФС на листьях шалфея мускатного «Шалфея мускатного листа» (ФС РТ – 23–0016–19 от 03 марта 2015 года) и «Густой экстракт листьев шалфея мускатного» (ФС РТ 23 – 00 – 01- 20 от 22 августа 2020 года).

Материалы исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (ТГМУ) по теме «Исследования по разработке состава и технологии таблеток на основе густого экстракта листьев шалфея мускатного» (Акт внедрения от 22. 07. 2020 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании межкафедральной экспертно–проблемной комиссии по теоретическим медицинским дисциплинам ТНУ (протокол №1 от 2020 года).

Опубликование результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 13 научных трудов, из них 7 - в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ, 6 тезисов докладов на научно-практических конференциях, получены 2 патента (Украина, Таджикистан) на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, четырёх глав экспериментальных исследований, заключения, списка литературы, приложения. Диссертационная работа содержит 27 рисунка и 23 таблиц.

Глава 1. Перспективы создания лекарственных форм на основе растений рода *salvia l.* (обзор литературы)

1.1 Ботанико-фармакогностическая характеристика растений рода *Salvia L.*, произрастающих в Таджикистане

В последнее время, у фармацевтических и медицинских работников большинства государств мира наблюдается увеличения интереса к фитопрепараты и фитотерапии в целом, который в первую очередь обусловлено их широким спектром терапевтического действия, отсутствием побочных эффектов и аллергических реакций, а также возможностью длительного применения, особенно при лечении хронических заболеваний.

В результате сегодня на мировом фармацевтическом рынке более 30 % лекарственных средств, находящихся в обороте, являются препаратами растительного происхождения. В США, несмотря на широкое применение антибиотиков и гормональных препаратов, 26,2 % терапевтических назначений приходится на лекарственные средства растительного происхождения. В России препараты растительного происхождения составляют приблизительно 30 % от общего числа используемых лекарственных средств, в практической медицине. Количество фитопрепаратов во многих европейских странах достигает до 40 %. В странах Индокитайского полуострова лекарственные средства, содержащие растительные АФИ имеют значительно больший объем, чем синтетические препараты [12, 17].

В связи с этим, производство фармацевтических препаратов из фитосырья является актуальным направлением современной фармацевтической науки. Благодаря богатому химическому составу природные субстанции обладают комплексным действием и являются основным сырьем для разработки новых препаратов с высокой эффективностью.

Флора Таджикистана включает в себя около 5000 видов указанных растений и многие виды можно использовать в разработке новых фармацевтических препаратов. Одним из наиболее распространённых

растений, аналоги которых применяются в официальной медицине являются растения рода *Salvia L.*

Семейство шалфей (мармарак тадж. – *Salvia L.*)- считается одним из крупнейших семейств сем. *Lamiaceae* и количество равно в 700 видов, популярных в тропических и субтропических областях [70, 71]. Шалфей растет по склонам предгорий и холмов, на берегах рек азиатско-европейского континента, в странах Средиземноморья. *Salvia officinalis L.* производится в таких странах как Россия, Украина, в государствах бывшей Югославии в промышленных масштабах. В странах СНГ произрастает 84 видов, 14 из которых сосредоточены во флоре Таджикистана [123].

Название данного рода растения происходит от латинского «salveo», что в переводе означает: «лечить, чувствовать себя хорошо», в связи с тем, что виды растений данного рода используются в медицине в качестве фитопрепаратов. К примеру, в официальной, современной медицине широко используется листья *Salvia officinalis L.* Ботанико-фармакогностические исследования рода *Salvia L.* (шалфей), благодаря широкому ассортименту биологически активных веществ, в настоящее время является одним из приоритетных направлений фармацевтической науки [12, 17, 123].

В условиях Таджикистана растения рода шалфей произрастают в степях, на берегах ручьев и рек, каменистых склонах, как сорняк на полях и необходимо отметить, что шалфей является теплолюбивым растением. Практически все представители рода шалфей (*Salvia*) – многолетние травянистые растения с деревянистым корнем или полुकустарники, высотой от нескольких сантиметров до одного метра. Исключаемым является *S. Intercedens*, который относится к однолетним растениям [17, 140].

Данные о высоте видов растений рода *Salvia*, произрастающих в Таджикистане представлены в рисунке 1.1.

Как видно из рисунка 1.1, высота видов шалфея, встречающихся во флоре Таджикистана, варьирует от 17 до 100 см. Самый низкий предел высоты отмечен у шалфея бальджуанского – 17 см и самый верхний – у шалфея

мускатного – 100 см. Остальные виды по высоте занимают промежуточное положение.

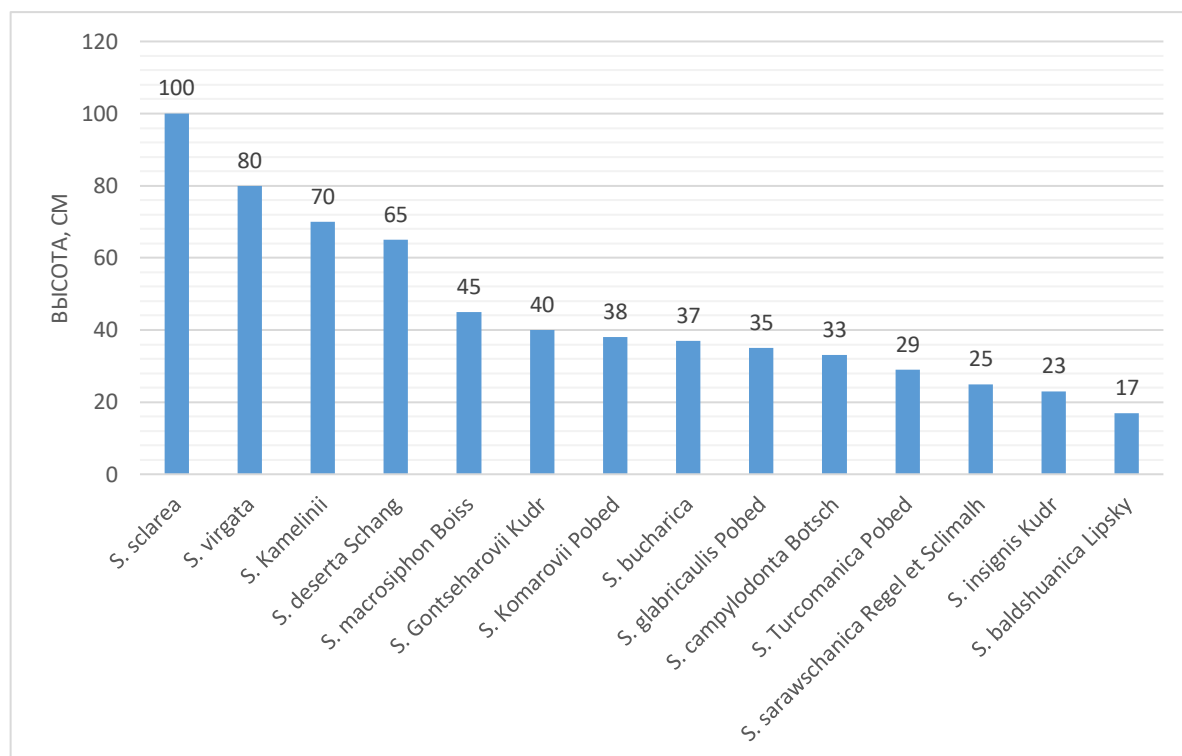


Рисунок 1.1. - Высота видов шалфея, произрастающих в Таджикистане

Литературные данные о морфологических характеристиках видов шалфея, произрастающих в Таджикистане, представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1. - Морфологическая характеристика видов рода шалфея, произрастающих в Таджикистане

Вид	Листья	Стебель	Корень и корневище
<i>S. Kamelinii</i>	цельные, простые; стеблевые листья 1—5,2 см дл. 0,4—1,5 см шир.	многочисленные, ветвистые, с рассеянно опушенным короткими оттопыренными простыми волосками с примесью стебельчатых железистых.	стержневой; каудекс многоглавый, с остатками черешков прошлогодний темно-корич.
<i>S. macrosiphon Boiss</i>	цельные, простые; прикорневые листья 5.5—16 см дл., 3—8 см шир., продолговато-яйцевидные, яйцевидные или широкоэллиптические.	несколько, прямых, ветвистых, опушенных длинными тонкими многоклеточными курчавыми простыми волоскам.	стержневой

Продолжение таблицы 1.1

S. Gontseharovii Kudr	цельные, простые; прикорневые листья 12—15 см дл., 5—10 см шир.,	одиночные, реже по 2—3, прямые, простые, рассеянно опушены короткими тонкими простыми волосками, преимущественно по ребрам	Стержневой
S. Komarovii Pobed	3.5 см дл., 1.5 см шир., по 3 в мутовках, нижние подобны прикорневым, верхние ланцетные или эллиптические	простые, снизу окрашенные, густо опушены разной длины.	стержневой, деревянистый, темно-бурый; каудекс короткий, многоглавый, утолщенный
S. glabricaulis Pobed	4—9 см дл., 2.5—4.5 см шир., эллиптические, перистораздельные или перистолопастные, сегменты или лопасти островатые или туповатые.	прямые, простые, снизу опушены оттопыренными стебельчатыми железистыми волосками с примесью простых многоклеточных	стержневой, деревянистый, темнобурый.
S. campylodonta Botsch	см дл., 0.6—1.2 см шир., широкоэллиптические, морщинистые, туповатые, к основанию клиновидны	многочисленные, ветвистые, опушены от основания рассеянными короткими простыми волосками с большим количеством эфирномас- личных железок	стержневой; каудекс многоглавый, темно-бурый.
S. Turcomanica Pobed	цельные, простые; прикорневые листья рано засыхают; нижние стеблевые листья 4— 11.5 см дл., 1.2—4.5 см шир.	одиночные или по нескольку, облиственные, опушены короткими тонкими прижатыми про- стыми волосками с примесью рассеянных эфирномасличных железок	Стержневой
S. sarawschanica Regel et Schimalh	цельные, простые; прикорневые листья 3—14 см дл., 0.8—4.6 см шир., яйцевидные, продолговатоланцетные или продолговато- эллиптические	одиночные, или их несколько, простых, войлочно опушенных, с примесью ярко-желтых эфирномасличных железок	стержневой; каудекс многоглавый

Продолжение таблицы 1.1

<i>S. insignis</i> Kudr	5—9.5 см дл., 3—5.5 см шир., цельные, простые, почти все прикорневые, яйцевидные, почти округлые или эллиптические, наверху туповатые или полукруглые.	одиночные, прямые, простые, только внизу войлочно опушенные	Стержневой
<i>S. baldshuanica</i> Lipsky	8—1.5 см дл., 0.5—1 см шир., цельные, простые, яйцевидные или эллиптические, наверху острые.	многочисленные, простые или ветвистые, густо опушены оттопыренными простыми волосками разной длины	толстый, деревянистый; каудекс многоглавый, темно-бурый
<i>S. sclarea</i>	цельные, простые; прикорневые листья рано засыхают; нижние стеблевые листья 10—13.5 см дл., 6,5—11,2 см шир.	одиночные, прямые, простые, густо опушены простыми волосками с большим количеством эфирномасличных железок	Стержневой
<i>S. virgata</i>	цельные, простые; прикорневые листья рано засыхают; нижние стеблевые листья 10—16 см дл., 5—8 см шир.	одиночные, прямые, простые,	стержневой
<i>S. deserta</i> Schang	цельные, простые; прикорневые листья рано отмирают; нижние стеблевые листья 4,2—9 см дл., 2—3,5 см шир.	одиночные, прямые, простые, густо опушены многочисленными	стержневой
<i>S. bucharica</i>	Перистые или реже, ристорассеченные; 3—6,5 см дл., 1,5—3 см шир.	многочисленные, простые или ветвистые, густо опушены короткими простыми волосками разной длины	толстый, деревянистый; темно-бурый

Как видно из данной таблицы 1.1, листья шалфея имеют разные формы: простые или перистые, супротивные, опушены простыми многоклеточными, черешковые, по краям имеет мелкогородчатую структуру, листья наиболее близкие к корням имеют длину 4-16 см и ширину 2-8 см, цвет серовато-зеленый, листья в стебле имеют длину 1-6 см и ширину 0,5-2 см, с оттопыренными или спутанными волосками с примесью разной длины (коротких, средних и длинных) стебельчатых железистых волосков или шаровидных золотистых эфирномасличных железок. Поверхность листьев

имеют мелкоморщинистую (мелкоячеистая) структуру, из-за густой сети прожилок с обеих сторон [70, 71, 123]. Также стебли шалфея бывают разной формы: одиночные и многочисленные, прямые, простые, снизу окрашенные, с примесью ярко-желтых эфирномасличных железок, в верхней части с примесью длинностебельчатых железистых волосков. В основном корень видов шалфея, произрастающих в Таджикистане, является стержневой [123].

Цветки неправильные, обоеполые, реже однополые, по 2–12 в ложных пазушных мутовках, реже одиночные; мутовки далеко расставленные или сближенные, образуют колосовидные, кистевидные или метельчатые соцветия. Прицветные листья видоизмененные, различной формы и окраски; прицветнички в числе 2, расположены в основании цветоножки, на середине ее или несколько ниже. Чашечка двугубая, колокольчатая, коническая, трубчатая или трубчато-колокольчатая, во время плодоношения не изменяется или увеличивается в размерах; трубка внутри голая или опушенная; верхняя губа трехзубчатая или, реже, цельная, нижняя двузубчатая.

Венчик белый, розовый, синий или фиолетовый, двугубый; трубка узкая, прямая, или постепенно расширенная к зеву, или внезапно расширенная под зевом (*S. sclarea* L.), внутри голая, с нектарником в виде дуговидно изогнутой полоски из пленчатых чешуек, окаймленных железистыми волосками, или в виде одной пленчатой чешуйки; верхняя губа серповидная или прямая, нижняя трехлопастная, средняя лопасть более крупная, боковые узкие, реже лопасти равные. Орешки яйцевидные или почти шаровидные, четырехгранные, гладкие или шероховатые диаметром 2,4 мм, с маленькой базальной площадкой прикрепления [6, 121, 123].

Собирать листья можно в начале цветения (июнь) и далее до 3 раз в период вегетации до сентября [12, 121].

Несмотря на то, что *шалфей мускатный* и *шалфей лекарственный* относятся к одному семейству и роду, эти лекарственные растения во многом отличаются друг от друга в ботанической характеристике, к примеру, шалфей лекарственный не встречается в природе Таджикистана [81, 82]. *Шалфей*

лекарственный – производится исключительно в виде культивируемого растения [31, 32, 115]. Шалфей мускатный произрастает в ряде стран на юге Европы. Встречаются они и в государствах Центральной Азии, Причерноморье, а также на Северном Кавказе (таблице 1.2).

Таблица 1.2. - Сравнительная ботаническая характеристика *Salviae sclareae* L. и *Salvia officinalis* L.

Характеристика	<i>Salviae sclareae</i> L.	<i>Salvia officinalis</i> L.
1	2	3
Жизненная форма	Трава	Полукустарник
Стебель	До 1,2 м	До 0,7 м
Форма листовой пластинки и характер опущения	Цельные, простые; прикорневые листья рано засыхают; нижние стеблевые листья 10—13,5 см дл., 6,5—11,2 см шир.	Продолговатые, удлинненно или широколанцетные с притупленной верхушкой, с мелкогородчатым краем, у основания часто с одной или двумя глубоконадрезанными лопастями («ушки»). Сильно опушенные
Размер листовой пластинки	Крупные, дл. 11-15 см и шир. 8-10 см. к верхушке стебля листья уменьшаются и становятся сидячими	Сравнительно мелкие, дл. 6-10 см, шир. 2-4 см.
Прицветные листья	В 1,5 – 2 раза длиннее чашечки, плечатые, розовые или белые с зеленой окраской, почти округлые, сидячие, внезапно оттянутые на верхушке, с коротким острием	Отсутствуют
Соцветие	Цветки собраны в ложные мутовки, образующие метельчатое соцветие	Цветки собраны в ложные мутовки, образующие колосовидное соцветие.
Чашечка	Двугубая, дл. 10-12 мм, с выдающимися перышками и нередко с выгнутой наружу верхней губой, верхняя губа с раздвинутыми зубцами, средним более коротким	Двугубая опушенная многочисленными сидячими железками, дл. 9-10 мм

Продолжение таблицы 1.2.

Венчик	Венчик в 2-3 раза длиннее чашечки, розочатый, с пленчатой округлой чешуйкой в месте внезапного расширения трубки. Верхняя губа серновидная, на верхушке выемчатая, по спинке опушенная короткими волосками, нижняя губа – с широко обратно-яйцевидной средней лопастью	Сине – фиолетовый, двугубый, дл. 20-25 мм
Плод	Плоды – эллипсоидальные, дл. 2-3 мм, бурые, сетчато-морщинистые орешки	Состоит из 4 почти шаровидных орешков темно-бурого или черного цвета диаметром 2,5 – 3 мм

Как видно из таблицы 1.2, шалфей мускатный это многолетнее травянистое растение, а шалфей лекарственный относится к полукустарникам. Высота шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, превышает 50 см от высоты шалфея лекарственного произрастающего в России. По форме и размеру листовые пластинки шалфея мускатного отличается от шалфея лекарственного. Шалфей лекарственный не имеет прицветных листьев, а соцветие похоже на шалфей мускатный. Чашечка и венчик обеих видов по строению и форме близки друг к другу. Плоды шалфея мускатного имеет эллипсоидальную форму, а шалфея лекарственного - шаровидный.

1.2 Растений рода *Salvia L.* – источники биологических активных веществ

Растения рода *Salvia L.* считаются источниками большого количество хим соединений, обладающих уникальным, различным строением и широким диапазоном биологической активности [2, 31, 32, 34, 54].

Они содержат такие БАВ как эфирные масла, фенольные соединения, дитерпеновые, тритерпеновые и стеридные соединения. Растения рода шалфей получили популярность благодаря эфирным маслам, которые производились на промышленном уровне. Эфирные масла растения семейства шалфея обширно популярны и в настоящее время: используется как в чистом виде, например и в

составе ряда комбинированных фармацевтических средств [70, 71]. С разной степенью детализации исследовался компонентный состав у различных видов растения семейства шалфея. Относительно детально изучен состав на биологическом уровне интенсивных соединений этих семейств, как *шалфей лекарственный*, *Salvia aethiopis*, *Salvia miltiorrhiza* Bunge. Для шалфея мускатного сведения о хим составе очевидно малы [31, 32, 100].

Основным компонентом растения рода шалфея являются: эфирные масла (камфора, цинеол, D- α -пинен, α - и β -туйон, D-борнеол.), дубильные вещества, кумарины, флаваноиды, полисахариды и витамины. По данным литературы в государствах Европы и СНГ в качестве ЛРС, применяют листья шалфея лекарственного и траву шалфея мускатного [5, 70, 71, 80, 93, 146].

Таким образом все виды шалфея относятся к эфирномасличным растениям. В литературе встречаются огромное количество работ, посвященных качественному и количественному исследованию биологически активных веществ видов шалфея, произрастающих, либо культивируемых в различных регионах мира.

Литературные данные о главных составляющих эфирных масел некоторых видов растения рода *Salvia L.* представлены в таблице 1.3. Как видно из таблицы 1.3, в наиболее значительных количествах представлены такими как: моноциклические терпены, ациклические монотерпены, бициклические сесквитерпены, трициклические сесквитерпены, дитерпеновые спирты, бициклические терпены (линалоол, гераниол, мирцен, карвакрол, линалилацетат, α -терпинеол, 1,8-цинеол, лимонен, α -копаен, гермакрен, гумулен, борнеол, камфора, кариофиллен, камфен, α - и β -пинен, α -туйон, сабинен и β -туйон, оксид кариофиллен, склареол) [2, 5, 10, 18, 80, 162].

Содержание эфирного масла шалфея мускатного изучали многие фармацевтические ученые: Х.К. Джумаев, С. В. Шевченко, Л.И. Тихомирова, Р. Farkas, Р. Pitarokili, и др. [137, 144, 145, 147].

Х. К. Джумаев вместе с рядом других ученых-единомышленников изучали состав эфирного масла, полученных из соцветий растения *Salviae*

sclareae L., встречающихся в дикой природе Республики Узбекистан. Методом газо-жидкостной хроматографии исследовали состава масла из соцветий и установили больше 16 химических соединений - линалилацетат (до 51%), нерол и гераниол (6-12%), кариофиллен (14%), линалоол (до 35%) [31, 32, 57, 148].

Ученый из словении (P. Farkas) с соавторами разработал качественную реакцию, с помощью которого был установлен химический состав эфирных масел, полученных методом спектрофотометрии и газо-жидкостной хроматографией из шалфея мускатного (линалоол (18,9%), бициклогермакрен (12,5%), склареол (15,7), линалилацетат (13,7%), α -терпениол (6,5%) и геранилацетат (4,3%), гермакрен Д (5,0%), гермакрен Д (28,8%), α -копаен (6,0%), кариофиллен оксид (6,2%), спатуленол (10,1%)) [31, 32, 158].

P. Pitarokili с коллегами в исследованиях разработали количественную реакцию, позволяющую определить составляющие эфирных масел в сырье «шалфея мускатного», произрастающего в Греции, являются линалилацетат (19,75-31,05%). Также в составе масел имелись терпениол (5,08-7,56%), линналоол (18,46-30,43%) и геранилацетат (4,45-12,10 %) [31, 32, 155].

Шалфей мускатный (*Salviae sclareae*) имеет широкую популярность за счет своего эфирного масла, традиционно применяется в качестве антидепрессантного, антибактериального, антисептического средства, в составе лечебных паст, при пульпите, кариесе, пародонтозе. [23, 32, 54, 95, 96, 128]. Основные компоненты химического состава эфирных масел некоторых видов рода *Salvia* L. приведены в таблице 1.3.

Самой крупной группой среди продуктов вторичного метаболизма семейства шалфей являются флавоноиды. Представители рода имеют производные флавонона – апигенина, 5,7-дигидрокси-6-метоксифлавонов, 6-гидроксиапигенина и кверцетина [81, 167].

Таблица 1.3. - Основные компоненты эфирных масел некоторых видов рода *Salvia L.*, %

Компо- ненты Вид, Исследу- емая часть растения	α -пинен	β -пинен	Линалоол	Линалилацетат	α -терпенеол	Гермакрен-D	Геранилацетат	Бициклогермакрен	Кариофиллен	Кариофиллен оксид	α -копаен	Склареол	Манол	Камфен	1,8-цениол	α -гуйон	β -гуйон	Гумулен	Борнеол	Спатуленол	Лимонен	α,β -фарнезен	Сабинен	Мирцен	(Цис, транс)-оцимен	n-цимол	Нерол	Карвакрол	Камфора	
<i>S. sclarea</i> Соцветия	Сл	Сл	18-35	34-51	5-6	5	4,3		14			16			+	Сл	Сл			+	+			+	+	+	6-12	+		
<i>S. sclarea</i> Листья	Сл		35-38			28,8		12,5	14	6,2	6	15,7								10,1							6			
<i>S. Officinalis</i> Соцветия	5	21,1						Сл	5,9	Сл	Сл		6	2	17,3	15,3	1,9	6	3,2					Сл						Сл
<i>S. Officinalis</i> Листья	6	4,3						Сл	3,4	Сл			4	4	12,5	25,3	2,5	11,5						Сл						12,3
<i>S. acthiopis</i> Надз. часть	+	+	+			29		9,37,3	Сл	19,8								2	+	Сл	+						+		+	
<i>S. verficillata</i> Соцветия	Сл	1,1				13		15,3	12,2									5	+	3		3,1		Сл	+			+		
<i>S. deserta</i> Соцветия	2-6	4,9				3-7		1,6-3,9	26-39	6-13	Сл							+		+	+	1,6-3,3	16-18,5	Сл	+		+			
<i>S. nemorosa</i> Соцветия	+	+							+					+					+		+			+	+	+				
<i>S. nemorosa</i> Листья	+	+				+		+	38,8	+								+					+		+			+		

Примечание: + - количественное содержание компонента составляет более 1%.

Сл.

-

следы

содержание

компонента

менее

1%.

Макарова А.С. сообщает о совершенствовании методов стандартизации листьев шалфея лекарственного и разработке антимикробного препарата на их основе. Следует отметить, что в этой связи также была разработана методика количественного выявления в листьях шалфея лекарственного дитерпеновых кислот с помощью метода УФ – спектрофотометрии [70, 71].

В институте микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Ураины из листьев *Salvia officinalis* L. был разработан комплексный антимикробный препарат, названный сальвином. Данной научной группой было доказано, что антимикробный действия данного лекарственного препарата наиболее активен в отношении микробов и вирусов в дозе 4-8 мкг/мл [36, 70, 71, 113].

В. Н. Бубенчикова с соавторами в исследованиях разработали качественную реакцию, позволяющую определить наличие флавоноидов в сырье «шалфея листья», также изучены полисахаридный и минеральный состав травы шалфея мутовчатого (*salvia verticillata*) [85].

У представителей рода не в достаточной мере изучены кумарины с точки зрения количественного и качественного химического состава. Согласно данным Алимходжаевой Н.З, в листьях шалфея мускатного, *S. Deserta* и шалфея лекарственного имеется изопеорален, пеорален [3, 31, 32].

Во всех рассматриваемых видах рода шалфей также содержатся дубильные вещества. Однако, в имеющейся научной литературе не встречается вопросы подробного исследования качественного состава дубильных веществ [101].

Малоизученным составляющим химического состава растений рода *Salvia* являются полисахариды.

Русским, ученым Шешеговой Е.В. с авторами, исследовали и разработали количественное и качественное определение полисахаридов в надземной части *S. Tesquicola* (выход 1,97 %), было установлено количество полисахаридов по органам данного растения: в цветках – 0,5 %, в стеблях – 0,61 %, в листьях – 3,12 %. Также были обнаружены такие вещества как

глюкуроновая и галактуроновая кислоты, галактоза, арабиноза, глюкоза [135].

Сарек Р. с соавтором из корня *шалфея лекарственного* выделили водорастворимую составную часть полисахаридов [31, 32, 143].

1.3 Лекарственные формы на основе биологических активных веществ растений рода *Salvia L.*

В официальной медицине шалфеем лекарственным в первую очередь известен своими противовоспалительными и антимикробными действиями [53, 56, 70, 71, 142, 152], также это растение очень эффективно для лечения заболеваний полости рта и горла при воспалительных процессах. Издревле при лечении острой ангины и тонзиллита, шалфеем лекарственным принимаются для полоскания в виде тёплого настоя и отвара, ОРЗ, стоматитах, катарах верхних дыхательных путей и сильной зубной боли [70, 71, 120].

Все виды шалфея обладают дезинфицирующим, отхаркивающим, ранозаживляющим, вяжущим, противовоспалительным, смягчительным, антисептическим, кровоостанавливающим действиями.

По данным научным работам листья шалфея лекарственного применяются в странах Европы и СНГ в качестве ЛРС [70, 71, 93].

В Государственную фармакопею России XIII издания, в Европейскую фармакопею (ЕФ) и в Государственную фармакопею Украины включены отдельные статьи «Шалфея лекарственного листа (*Salviae officinalis folia*)», разработанные небольшое количество препаратов, из которые имеют противомикробные и противовоспалительные действия, при лечении бронхита, стоматита и других болезней ЛОР-органов [25, 27, 31, 32, 48].

В странах бывшего СССР листья шалфея лекарственного и траву шалфея эфиопского применяли в качестве ЛРС, [5, 93]. Листья *шалфея лекарственного* используются в качестве действующего вещества в составе лечебных сборов, препаратов полученные из экстрактов («Грудной сбор № 3», «Пародонтоцид», «Элакосепт», «Стоматофит» и др.), [70, 71, 112].

В Институте микробиологии и вирусологии АН УССР в 1959 г. из

листьев шалфея лекарственного группой ученых под руководством Н.А. Дербенцевой был разработан комплексный антимикробный препарат, названный «Сальвином» [70, 71].

Отдельные статьи «Шалфей мускатный (*Salviae sclareae aetheroleum*)», «Шалфей (*Salviae trilobae folium*)», «Шалфей (*Salviae lavandulifoliae aetheroleum*)» включены в ЕФ. [16]. А также в государственную фармакопею США включена статья «*Salvia miltiorrhiza* Bunge» [138].

Шалфей мускатный начал широко применяться за счет содержания большого количества эфирного масла, традиционно используемого в качестве антидепрессантного, антибактериального, в составе лечебных паст [31, 32, 66, 166]. Ранее эфирное масло шалфея мускатного было включено и в состав ГФ СССР XIII издания.

Кроме того, шалфей в народной медицине Таджикистана используется при заболеваниях дыхательных путей, затрудненном дыхании, воспалительных процессах дыхательных путей, как отхаркивающее средство при бронхитах, антибиотик и спазмолитик, ценится как хорошее ранозаживляющее, противовоспалительное, вяжущее, антисептическое средства. [14, 59, 71, 111].

Лечебные действия шалфея связаны с наличием эфирного масла, органических кислот, флавоноидов, дубильных веществ, алкалоидов и витаминов.

Шалфей также используется в производстве косметических средств. БАВ шалфей входит в составе зубных паст, кремов, шампуней, бальзамов и препаратов для ополаскивания ротовой полости. Используется для лечения волос и кожи головы, укрепляет и защищает от внешних вредных факторов.

Фармакологические действия шалфея являются дезинфицирующее, отхаркивающее, ранозаживляющее, вяжущее, противовоспалительное, смягчительное, антисептическое, кровоостанавливающее. На фармацевтическом рынке можно найти в разных лекарственных формах приготовленный из растений рода шалфея: сухое растительное сырье, жидкие, леденцы, твердые и спрей. В основном все аптечные препараты из шалфея используются для

лечения заболеваний ротовой полости и верхних дыхательных путей. Он также используется как активное вещество в составе популярных комбинированных фармацевтических препаратов. БАВ растения рода шалфей входит в составе всем известные препараты, как Бронхосип, Ларинал, Бронхолин-Шалфей и другие [73, 74, 131, 132, 151].

В результате анализа фармацевтических препаратов и БАД содержащий в составе шалфей, было определено 12 наименований которые приведенный в таблице 1.4. [1, 24, 36, 57, 68, 70, 113, 126, 127, 148, 155, 158].

Таблица 1.4. - Фармацевтические препараты содержащий в составе шалфей

Название	Лекарственная форма	Состав		Фармакологическая группа	Страна и завод производитель
		Действующие вещества	Вспомогательные вещества		
Бронхолин Шалфей	Сироп 125 г	Глауцина гидробромида-0,125г; эфедрина гидрохлорида-0,100г; масла шалфея-0,125г;	Сахар; кислота лимонная; кислота аскорбиновая; нипагин; нипаюл; вода очищенная.	Противокашлевое средство центрального действия+симпатомиметик. Код АТХ: R05D B20	АО "ХИМФАРМ", г. Шымкент, Республика Казахстан, ул. Рашидова, б/н
Сальвигол	Таблетки №30	Сухой экстракт шалфея лекарственного (<i>Salvia officinalis</i>) — 100 мг.	Сахар, глюкоза, стеарат	Биологическая и активные добавки	Голдфарм Лаборатории (Австрия)
Ингафитол №1	Сбор измельченный	Листья шалфея (50% состава), цветы ромашки аптечной (50% состава).	Отсутствуют.	Противомикробное средство растительного происхождения.	ОАО «Красногорсклекарствозавод» Россия, Московская область, г. Красногорск,

Продолжение таблицы 1.4

Шалфей П	Драже по 450,0 мг	Листья шалфея (криопорошок) — 25 /50/100 мг (в зависимости от дозировки), Витамин С (кислота аскорбиновая) – 12 мг.	Глюкоза, лактоза, стеарат кальция, двуокись титана, краситель пищевой "Зеленое яблоко", сахар-рафинад, магний углекислый основной, масло подсолнечное, воск пчелиный, парафины.	Биологическая и активная добавка	ООО ПАРАФАРМ, Россия
Шалфей форте	Таблетки для рассасывания по 1100 мг №20	Подорожника листьев экстракт сухой 25 мг Шалфея эфирное масло 4 мг	Сахар, глюкоза, стеарат.	Биологическая и активные добавки	Натур Продукт Фарма Сп.Зо.о. Польша.
ШАЛФЕЙ КА	ТАБЛ Д/РАССАС /МЕД 18 таблеток по 3,0 г в блистерной упаковке	Экстракт корней шалфея, кислота аскорбиновая, экстракт корней солодки	Сахар, глюкоза, стеарат кальция, экстракт шалфея "Реликт", ароматизатор натуральный идентичный натуральному "Мед"	Биологическая и активные добавки	Фарминдустрия ООО Россия
ШАЛФЕЙ Б/САХАРА N20	Таблетки для рассасывания массой 0,6 г - 20 шт в уп.	Сорбит (подсластитель), экстракт шалфея сухой, витамин С (аскорбиновая кислота), эфирное масло шалфея	Аэросил (антислеживающий агент), кальция стеарат (антислеживающий агент).	Биологическая и активные добавки	Фармпродукт, ООО Россия

Продолжение таблицы 1.4

ШАЛФЕЙ НАТУР ПРОДУКТ №24	Пастилк и для рассасы вания массой 2,5 г - 24 шт. в уп.	Экстракт листьев шалфея лекарственного ароматизатор натуральный «Анетол» (из анисового масла семян аниса звёздчатого), масло эвкалипта, ментол	Сахар (носитель), глюкозный сироп (носитель), вода	Биологическ и активные добавки	Dr. med. Aufdermaur AG Швейцария
ЭКСТРАК Т ШАЛФЕЯ С ВИТАМИ НОМ С	Таблетк и для рассасы вания	Экстракт шалфея, масло шалфея, аскорбиновая кислота.	Лимонная кислота, сахароза, сироп глюкозы.	Отхаркиваю щее, противовос., вяжущее, антисептиче ское.	Отсутствую т
Anginal®	Таблетк и	Экстракт цветков ромашки аптечной, экстракт цветов мальвы лесной, экстракт травы шалфея лекарственного, ментол, эвкалиптовое масло,	Наполнитель (сорбитол), витамин С, антислежива- тель (стеарат магния), стабилизатор (гидроксипропил метилцеллюлоза) , антислежи- ватель (диоксид кремния)	Биологическ и активные добавки	Отсутствую т.
АНГИНАЛ СПРЕЙ	Спрей	0,04 г – жидкий экстракт листьев шалфея, 0,02 г – жидкий экстракт листьев и цветов мальвы лесной, 0,02 г – жидкий экстракт душицы обыкновенной, 0,02 г – жидкий экстракт цветов календулы лекарственной, 0,001 г – эвкалиптовое масло, 0,0005 г – мятное масло.	Этанол 96 %, калия сорбат, олеат сорбитана, макрогол 400, вода очищенная	Антисептиче ское	"Dr.Muller Pharma", Чешская Республика

1.4 Анализ рынка лекарственных препаратов Таджикистана, используемых для лечения полости рта и горла

В соответствии с данными ВОЗ, болезни верхних дыхательных путей относятся к количеству более распространенных, как у взрослого, так и у детского населения. По статистическим сведениям, около 20% мужчин и 40% женщин страдают различными формами заболеваний верхних дыхательных путей, при ежегодном приросте данной патологии до 1,9% [79].

В мировом масштабе оториноларингологические патологии, являются самыми распространёнными и относятся к приоритетным проблемам современного здравоохранения. Более 80% больных обращаются в медицинские учреждения по причине возникновения ОРЗ – ОРВИ в сочетании с заболеваниями ЛОР – органов [79].

Согласно статистическим данным учреждений здравоохранения Республики Таджикистан наиболее распространёнными заболеваниями является фарингит, ларингит и острый тонзиллит.

Фарингитом принято называть воспаление слизистой оболочки и лимфоидной ткани глотки (термин состоит из лат. Pharynx — «глотка» и суффикса лат. –itis — обозначающий воспалительный процесс) — [154].

Острое воспаление слизистой оболочки глотки редко бывает изолированным. Оно часто сочетается с острым ринитом, ангиной, ларингитом. Острый фарингит часто является симптомом ОРЗ, скарлатины, кори и т. п.

Хронический фарингит — распространенное заболевание. Более 30% пациентов, которые обращаются в ЛОР-кабинеты поликлиник, болеют хроническим фарингитом разных форм [52].

Другой наиболее распространённая патология данной группы является острый тонзиллит [52].

Дыхательные пути выполняют жизненно важные функции, доставляя кислород в организм для распределения по всему телу через сосудистую систему и вытесняя токсичный углекислый газ. Жалобы, связанные с верхними дыхательными путями, вероятно, являются одной из наиболее

распространенных причин обращения к местным фармацевтам и другим учреждениям первичной медико-санитарной помощи и способствуют существенной потере производительности труда и отсутствию на работе и в школе. Простуда, грипп и аллергия ежегодно поражают значительную часть населения. Инфекции верхних дыхательных путей демонстрируют сезонную тенденцию, причем пик заболеваемости приходится на зимние месяцы [7, 8, 63].

Боль в горле проявляется во время заражения простудой или гриппом из-за усиления воспаления в горле. Боль в горле может быть, как вирусной, так и бактериальной природы, причем подавляющее большинство (до 90%) случаев вызывается вирусом. Боль в горле, приписываемая бактериальной инфекции, чаще всего вызывается *Streptococcus pyogenes*, в результате чего возник термин "фарингит горла".

По зарегистрированным данным ЛОР-врачей в 2018 году, показатели заболеваемости острыми инфекциями верхних дыхательных путей в городе Душанбе составили 2800 случаев на 1000 человек. В структуре заболеваемости доминируют острые респираторные болезни (ОРЗ) разной этиологии. Всераспространенными клиническими формами ОРЗ считаются острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ), ларингит, острый фарингит, тонзиллит и др [50, 58, 62, 64, 80, 114, 154].

Лекарственный рынок Таджикистан находится в процессе развития, но с неуклонным ростом из-за большого количества импортных препаратов. В последние годы расширение привозимых фармацевтических ЛП связывают с такими факторами как, рост спроса, увеличение объемов импорта и производства генерических препаратов, а также разработка, производство новых отечественных лекарственных средств.

Фармакотерапия заболеваний полости рта и горла включают препараты различных фармацевтических групп: отхаркивающие, муколитические, бронхолитические, антиангинальные и противокашлевые. Анализ Государственного реестра лекарственных препаратов и медицинской техники

по состоянию на февраль 2020 года, зарегистрировано 411 препаратов, принадлежащих к указанным группам. Были проанализированы фармацевтические препараты отечественные и импортные, по фармакологическим группам, по странам производителям, по лекарственным формам и по действующему веществу.

Сейчас на рынке фармацевтической продукции Таджикистана зарегистрировано 3900 лекарственных препаратов. Распределены препаратов применяемые в лечение ЛОР практики по отечественному и импортному производителю схематически изображено на рисунке 1.2.



Рисунок 1.2. - Распределение препаратов фармацевтического рынка Таджикистана по отечественному и импортному производителю.

Как видно из рисунка 1.2, на фармацевтическом рынке Республики Таджикистан количество импортных и отечественных препаратов составляют 3900 и 210 (95% и 5%) соответственно.

Структура распределения ассортимента препаратов, применяемых в ЛОР-практике по странам производителям на фармацевтическом рынке Республики Таджикистан приведена в рисунке 1.3.

Как видно из рисунка 1.3, количество индийских препаратов, применяемых в ЛОР – практике занимают значительную часть (30%, 119шт) фармацевтического рынка Таджикистана. Количество препаратов,

импортируемых из стран Европы, перевешивает количество препаратов ввозимых из стран СНГ.

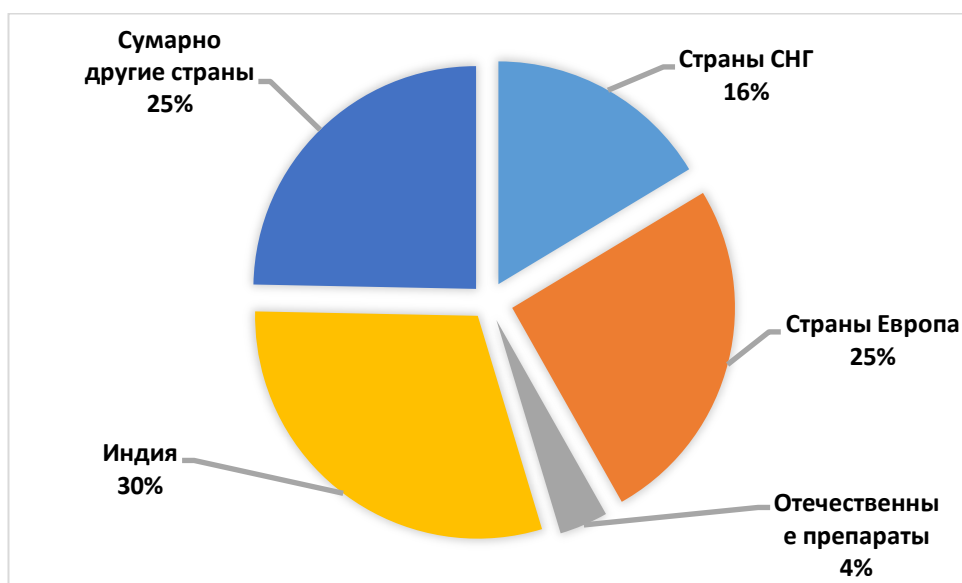


Рисунок 1.3. - Распределение препаратов, применяемых в ЛОР-практике по странам - производителям

В фармацевтическом рынке РТ, лекарственные препараты, применяемые в лечение ЛОР-органов, импортируется из 15 стран мира. Проанализированные данные препаратов по количеству и государствам производителю представлены в рисунке 1.4.



Рисунок 1.4. - Структуру препаратов на рынке Таджикистан в зависимости от количества и страны производителя для лечения полости рта и горла

Как видно из рисунка 1.4, среди 15 стран производителей препаратов применяемые в ЛОР практике, лидирующее место занимает Индия – 119, затем в порядке убывания располагаются страны Пакистан - 42, Германия - 27, Украина - 17, Казахстан - 15 и на 6 месте содержит Таджикистан, имеющий 11 препаратов. Среди которых не значительное количество препаратов импортируют Россия (10шт), Англия (10шт), Болгария (9шт), США (8шт), Словения (8шт), Иран (7шт), Грузия (6шт), Швейцария (6шт) и Польша (5шт).

Структура лекарственных препаратов, используемых для лечения полости рта и горла, по лекарственным формам представлены в рисунке 1.5.

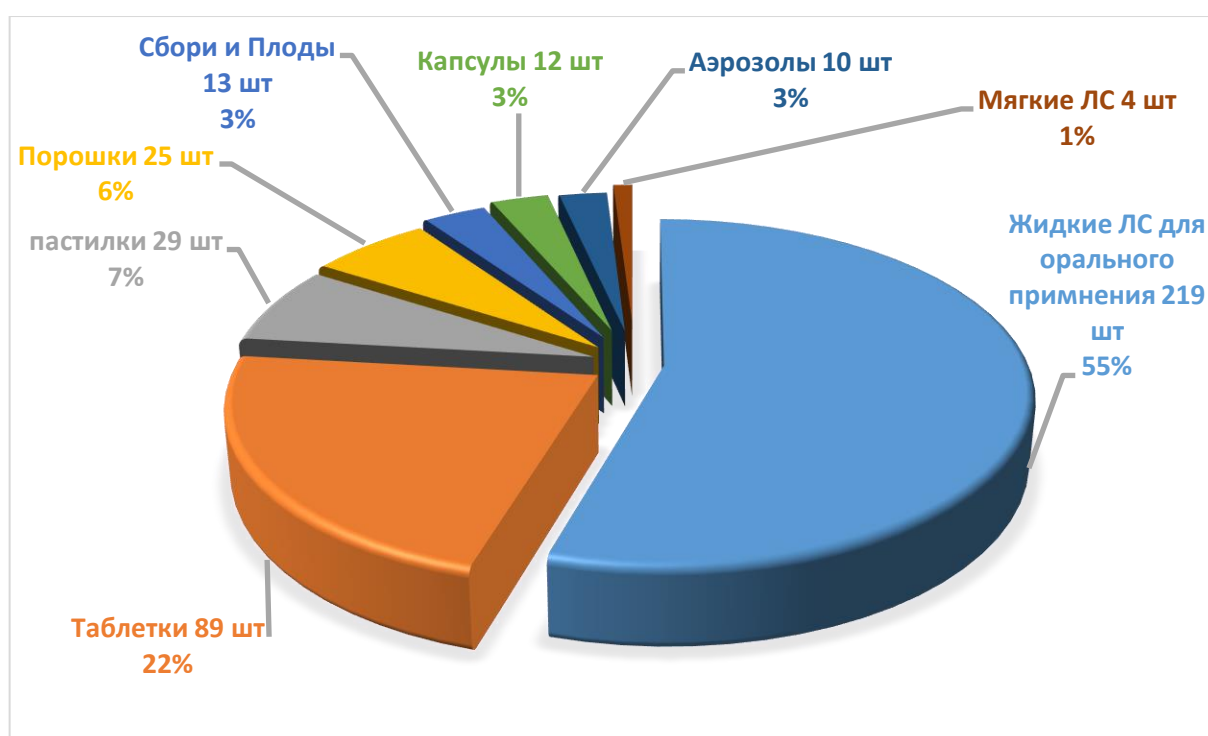


Рисунок 1.5. - Распределение ЛП для лечения полости рта и горла, представленные на фармацевтическом рынке РТ, по виду лекарственной формы

Как видно из рисунка 1.5, на фармацевтическом рынке РТ, лекарственные средства для лечения болезней ЛОР-органов показало, что среди лекарств большое количество занимает жидкие лекарственные формы. Практически половину (55%, 219 наименований), среди всех лекарственных препаратов занимают сиропы для использования вовнутрь, затем идут таблетки (22%, 89

наименований).

Структуризация изучаемых лекарственных препаратов по фармакологической группе применяемых для лечения полости рта и горла, на фармацевтическом рынке Таджикистана представлены в рисунке 1.6.

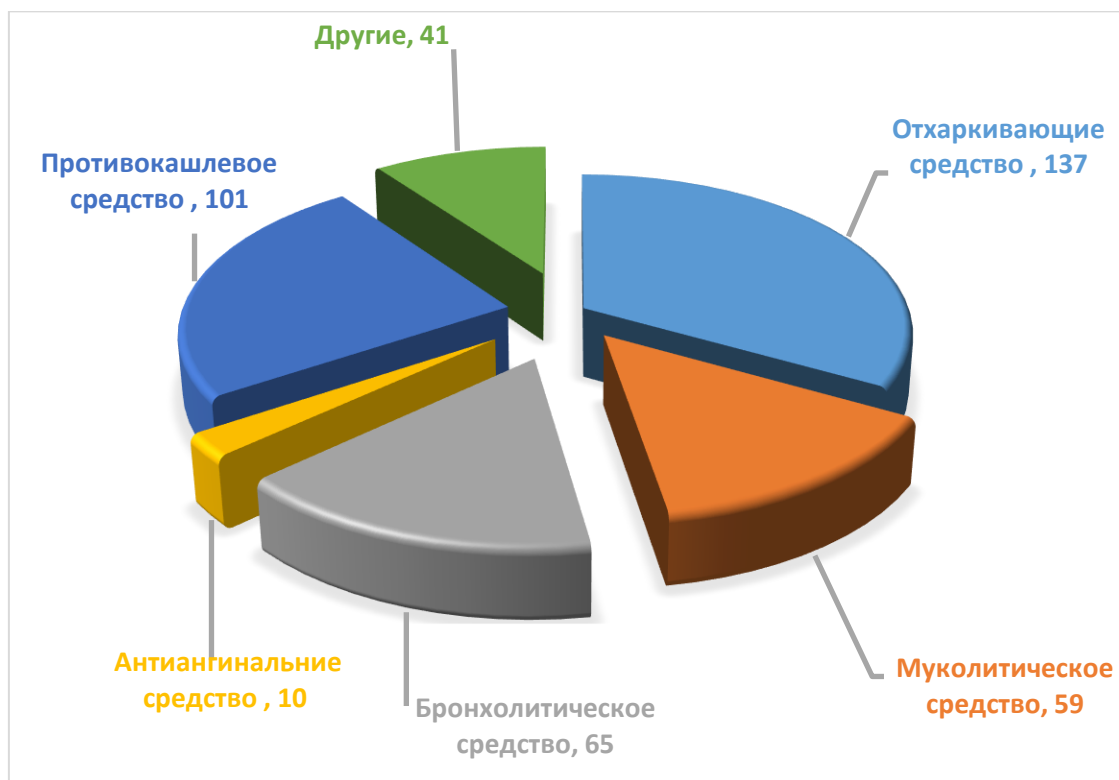


Рисунок 1.6. - Анализ оториноларингических препаратов

фармацевтического рынка Таджикистана по фармакологическим группам

Как видно из рисунка 1.6, ассортимент составляет более 400 торговых названий препаратов, что в основном состоит из 5 фармакологической группы. Препараты группе отхаркивающие средства составляют около половины всего ассортимента, 137 наименований. Количество препараты противокашлевых для лечения полости рта и горла, уменьшается на 36 наименований. Бронхолитические и муколитические группы препаратов занимают 3 и 4 места от общего количества, и составляют 65 и 59 наименований соответственно и антиангинальные группы препаратов, имеющих 10 наименований, занимают последнее месту.

Большая часть фармацевтических препаратов этих групп, зарегистрированных на фарм рынке Республики Таджикистан, имеют одно или

несколько активных веществ, которые обеспечивают более широкий спектр фармакологической активности. В ходе анализа фармакологического действия указанных препаратов, указанных производителем, было установлено, что отхаркивающие действия являются наиболее распространенными. Часто противовоспалительное действие дополнительным эффектом является. Данные о лекарственных средствах по содержанию активного фармацевтического ингредиента представлены на рисунке 1.7.

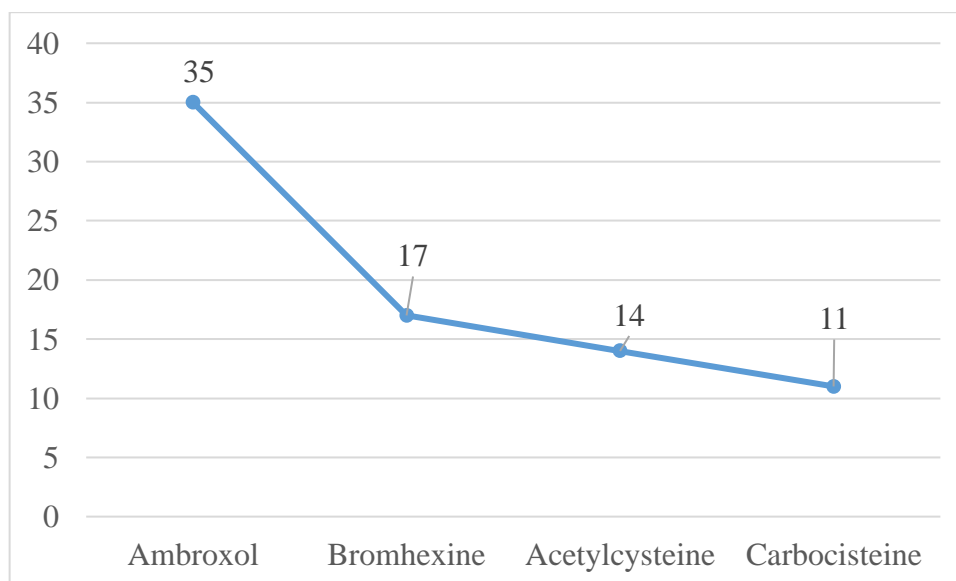


Рисунок 1.7. - Активные фармацевтические ингредиенты, которые чаще всего содержатся в препаратах для лечения полости рта и горла.

Как видно из рисунка 1.7, лекарственные препараты для лечения полости рта и горла составляют около 15 наименований активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), в том числе синтетического и растительного происхождения. Чаще всего в лекарственных препаратах содержатся АФИ – «Ambroxol – 35шт», «Bromhexine – 17шт», «Acetylcysteine – 14шт» и «Carbocisteine – 11шт».

Результаты распределения ЛОР-препаратов (рисунок 1.8) фармацевтического рынка Таджикистана по источникам происхождения вызывает досаду: только 12% являются лекарственными средствами растительного происхождения и остальные 88% представлены препаратами, производимыми на основе биологически активных веществ синтетического

происхождения.

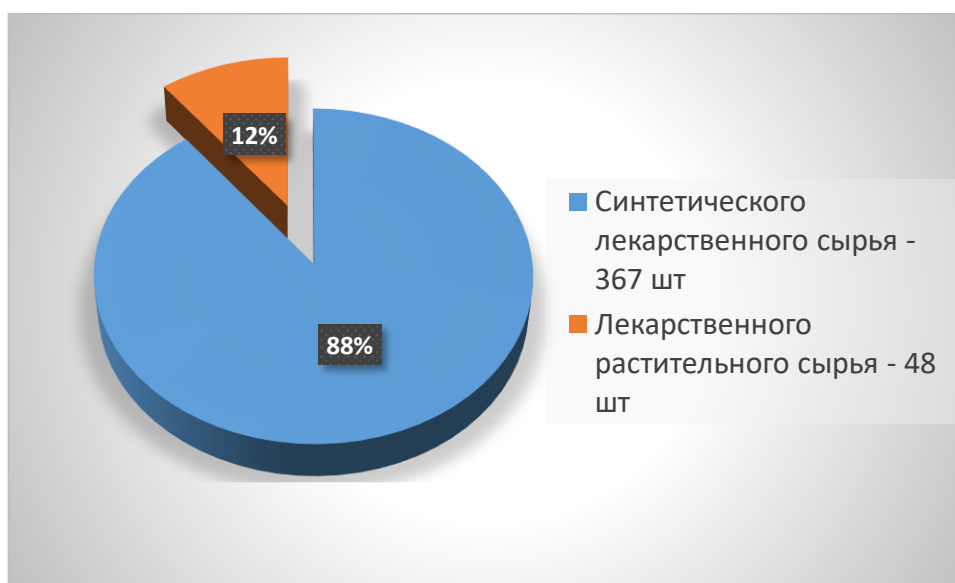


Рисунок 1.8. - Анализ отоларингологических препаратов фармацевтического рынка Таджикистана по способы происхождения

Научные исследования в области создания препаратов растительного происхождения, развитие и совершенствование фитохимического производства позволят расширить номенклатуру природных лекарственных средств, отвечающих мировым стандартам, и направленных не только на обеспечение эффективного лечения, но и повышения качества жизни человека.

Глава 2. Материал и методы исследований

2.1. Объекты исследования

Объектами исследования были листья шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, собранные на территории Варзобского района в 2018-2019 годы и густой экстракт листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане [9, 75, 88, 116, 118, 119].

2.1.1. Лекарственные вещества

Листья шалфея мускатного.

Листья шалфея мускатного – *Flora salviae sclareae* L., семейство Яснотковых (Lamiaceae), собранные в фазе массового цветения, высушенные, обмолоченные и соответствующие требованиям фармакопейной статьи (ФС) «МЗ и СЗН РТ 23-0016-19» (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1. - Шалфей мускатный (*Salviae sclareae* L.), (ущелье Такоб, Варзобский район, 800-2500 м над уровнем моря) [67, 75].

Густой экстракт листьев шалфея мускатного.

Густой экстракт листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, получен и стандартизирован (ФС «МЗ и СЗН РТ 23-00-01-20» на кафедре фармацевтической технологии и биотехнологии, Таджикского национального университета [13, 29, 91, 118, 130, 141].

Органолептические характеристики густого экстракта.

Густой экстракт листьев шалфея мускатного (ГЭЛШМ), представляет собой густую массу темно-коричневого цвета (рисунок 2.2) характерным запахом.



Рисунок 2.2 - Густой экстракт листьев шалфея мускатного.

ГЭЛШМ был получен с использованием в качестве экстрагента 50% этанола и дальнейшем упаривании экстрагента на ротонно-испарительном аппарате.

Показатели качества густого экстракта листьев шалфея мускатного, в соответствии полученной фармакопейная статья «МЗ и СЗН РТ 23-00-01-20»:

- Сумма флаваноидов – не менее 0,6%;
- Эфирное масло – не менее 0,5%;
- Влажность – не более 25%;
- Тяжелые металлы – не более 0,01%;
- Микробиологическая чистота – соответствует требованиям ОФС «Микробиологическая чистота».

Субстанция используется как источник получения эфирного масла для приготовления лекарственных форм.

2.1.2. Характеристика вспомогательных веществ

При разработке технологии получения густого экстракта шалфея мускатного и изготовлении таблеточной массы использовали разрешенные для медицинского применения, следующие вспомогательные вещества:

Этанол 96 % - ГФ XIV

Вода очищенная - ГФ XIV

Лактозы моногидрат - ГФ XIV

Производитель: Xian Tonking Biotecch Co LTD, Китай.

Целлюлоза микрокристаллическая - ГФ XIV

Производитель: Xian Tonking Biotecch Co LTD, Китай.

Магния стеарат - ГФ XIV

Производитель: Xian Tonking Biotecch Co LTD, Китай.

Бентонит - Порошок «Гили султон» - ВФС 42 Тj-0005-02.

Витамин С (аскорбиновая кислота) - ГФ XIV

Производитель: Xian Tonking Biotecch Co LTD, Китай.

Растворители. Квалификация ч.д.а. и х.ч. использовались для подготовки хроматографических систем, соотношение растворителей обозначенные цифрами, взяты в объемных единицах. Для хроматографии использовали следующие системы растворителей: № 1 – н-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:2); № 2 – 15 % кислота уксусная; № 3 – н-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:5); № 4 – кислота уксусная ледяная – вода – этилацетат (20:20:60); № 5 – 2 % кислота уксусная; № 6 – хлороформ – метанол – вода (80:2:0,1); № 7 – хлороформ – этанол – вода (80:2:0,1); № 8 – хлороформ – этанол (80:2); № 9 – гексан – пропанол-2 – этилацетат (75:7:18); № 10 – ацетон – н-бутанол – вода (7:2:1); № 11 – кислота муравьиная безводная – вода – этилацетат (6:9:90); № 12 – кислота муравьиная безводная – вода – толуол – этилацетат (2:2:1:20); № 13 – кислота муравьиная безводная – циклогексан – этилацетат – толуол (0,9:3:6:24); №14 – хлороформ – этилацетат (9:1); №15 – хлороформ – спирт этиловый (9,5:0,5); №16 – петролейный эфир – хлороформ –

кислота уксусная (10:4:0,4).

Реактивы. Для проявления веществ использовали следующие реактивы: А – пары аммиака; Б-5% спиртовой раствор алюминия хлорида; В – п - диметиламинобензальдегида раствор; Г – раствор анисового альдегида; Д -10% спиртовой раствор калия гидроксида; Е-диазореактив; Ж-реактив Штала; З – анилинфталатный реактив (0,33 г анилина и 1,66 г фталевой кислоты в 100 мл н-бутанола, насыщенного водой); К-1% метанольный раствор 2 – аминоэтилдифенилбората; Л-5% метанольный раствор макрогола 400.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Сведения о приборах

В работе использовалась мерная посуда класса А. взвешивание проводилось на весах лабораторных "AXIS" ANG 150 (Польша).

УФ-спектры поглощения и оптическую плотность растворов снимали на спектрофотометре OPTIZEN POP (Корея), в кюветах с толщиной слоя 10 мм.

Влажную грануляцию компонентов таблеточной массы проводили на универсальном грануляторе УК-60 (Китай).

Таблетки получали на таблеточной машине TDP-5 (Китай).

2.2.2. Аналитические методы исследования

5,0 мл жидкой вытяжки помещали в заранее взвешенный бюкс, выпаривали на водяной бане и сушили при температуре 100-105 °С в течение 3 ч. Затем бюкс охлаждали в эксикаторе в течение 30 мин и взвешивали [28, 38, 46, 55, 117, 119, 130, 153, 157, 160].

Содержание сухого остатка ω (%) в образцах жидких вытяжек рассчитывали по формуле:

$$\omega = \frac{m_3 \times 100}{V_a} \quad (2,1)$$

где: m_3 масса сухого остатка после высушивания аликвоты образца жидкой вытяжки, г;

V_a -объем аликвоты образца жидкой вытяжки, мл.

Количество извлеченных экстрактивных веществ D (%) из экстрагированной на стадии вычисляли по формуле:

$$D = \frac{\omega \times V}{m_c} \quad (2,2)$$

где: V -общий объем полученной жидкой вытяжки, мл;

ω – сухой остаток в полученной жидкой вытяжке, %;

m_c -масса растительного сырья, использованного для экстрагирования, г.

Исследование динамики экстрагирования биологически активных веществ из растительного сырья, проводили по следующей формуле.

1) Расчет содержания сухого остатка A_n проводили по формуле:

$$A_n = \frac{\omega_n \times V_n}{100} \quad (2,3)$$

где: V_n - объем отдельно собранной порции жидкого экстракта полученного с шагом соотношения DER 1:1, мл;

ω_n - сухой остаток в отдельно собранной порции жидкого экстракта n , %.
[159].

2) Расчет содержания сухого остатка B_n в суммарных экстрактах V_{n+1} полученных на стадии проводили по формуле: (2,4)

$$B_n = \sum_{n=1}^n A_n$$

где: A_n - сухой остаток в отдельно собранной порции экстракта V_n , г [159].

3) Расчет содержания сухого остатка C_n в суммарных экстрактах V_{n+1} полученных на стадии проводили по формуле: (2,5)

$$C_n = \frac{B_n}{V_{n+1}} \times 100$$

где: V_{n+1} - объем суммарного экстракта на стадии, мл;

B_n - содержание сухого остатка в суммарных экстрактах V_{n+1} , г [159].

4) Расчет выхода экстрактивных веществ (абсолютно сухого экстракта) D_n проводили по формуле: (2,6)

$$D_n = \frac{B_n}{m_c} \times 100$$

где: m_c - масса растительного сырья использованной для извлечения, г;
 B_n - содержание сухого остатка в суммарных экстрактах V_{n+1} , г [39, 159].

5) Расчет содержания *флавоноидов* E_n проводили по формуле:

$$E_n = \frac{X_n \cdot A_n}{100} \quad (2.7)$$

где: X_n – содержание флавоноидов, в образцах отдельно собранной порции жидкого экстракта полученного с шагом соотношения *DER* 1:1, %;

A_n – сухой остаток в отдельно собранной порции экстракта V_n , г [159].

6) Расчет содержания содержания *флавоноидов* G_n в суммарных экстрактах V_{n+1} полученных на стадии проводили по формуле:

$$G_n = \frac{F_n}{B_n} * 100 \quad (2.6)$$

где: F_n – содержание флавоноидов, в суммарных экстрактах V_{n+1} , г;

B_n – содержание сухого остатка в суммарных экстрактах V_{n+1} , г [159].

2.2.3. Фармако-технологические методы исследования

Определение влагосодержания. Влажность таблеточной массы определяли на экспресс-влажномере «*SARTORIUS MA-150*». Исследования проводили при температуре 105°C согласно ГФ XIV.

На чашу весов помещали навеску препарата и взвешивали, включали прибор. Измерение массы проводили через определенные промежутки времени при указанной температуре до момента прекращения изменения показаний прибора, то есть до момента полного прекращения изменения массы навески.

Расчет влажности таблеточной массы (X %) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{(m - m_1) * 100}{m} \quad (2.7)$$

где: m – масса порошка до высушивания, г;

m_1 – масса порошка после высушивания, г.

Фракционный (гранулометрический) состав или процентное распределение частиц порошка по крупности исследовали в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ порошка» на приборе ERWEKA PSS, Германия.

Для этого 100,0 г порошка, взвешивали с погрешностью $\pm 0,1$ г, проводили через сито соответствующего требованиям ГФ.

Исследуемый гранулята загружают на сито с самыми крупными отверстиями и подобранных набор сит встряхивают в течение 5 минут. Просев и отсева порошков на ситах взвешивали. Содержание фракций различной крупности выражали в процентах от общей массы [19, 30, 33, 42, 72, 94, 106, 109, 103, 104].

Текучность (сыпучесть) и угол естественного откоса порошков определяли по методике ГФ XIV. Навеску 50 г помещали в закрытую снизу воронку прибора ВП-10А, в течение 20 секунд подвергали вибрации, открывали заслонку и измеряли время начала течения порошка и его завершения. После высыпания порошка из воронки прибора, определяли с помощью транспортира угол между образовавшегося конуса и горизонтальной плоскостью.

Формула определения текущесть:

$$V_c = \frac{m}{t-20} \quad (2.8)$$

где: V_c – сыпучесть, г/с; m – масса навески, г; t – полное время опыта, с;
20 – время утряски, с.

Насыпную плотность, плотность после усадки, уплотненность определяли по методикам, ГФ XIV. *Насыпная масса* - важная технологическая характеристика. Этот показатель, зависит от его дисперсности, формы и размера частиц, плотности, влажности, сил взаимодействия между частицами порошка и их плотности укладки, наличия в нем специальных добавок, а также внешнего воздействия. Интенсификация процессов переработки порошкообразных материалов требует повышения их насыпной массы.

100 г порошка (m) засыпали в градуированный стеклянный цилиндр, который закрепляли в приборе. Далее включают прибор и фиксируют объемы V_{10} , V_{500} , объем после усадки V_{1250} при 10, 500 и 1250 соскоках цилиндра. Насыпную массу при максимальном уплотнении исследовали на встряхивающем устройстве, со скоростью 250 ± 15 соскоков цилиндра в минуту и высоты ($3 \pm 0,2$ мм) по методике ГФ. Насыпную плотность при максимальном

уплотнении вычисляли по формуле:

$$P_H = \frac{m}{V_0(1250:2500)} \quad (2.9)$$

где : $P_{\text{макс}}$ - насыпная плотность при максимальном уплотнении (m/V_{1250} , г/мл T/V_{2500}), г/мл

m - масса порошка, занимает объем V , г

V_{1250} - объем после усадки, мл.

Сила выталкивания. Для исследования силы выталкивания запрессованной таблетки из матрицы, гранулята массой 0,8 г с диаметром 12 мм требуется принимать давление 120 МПа. Таблетку выталкивали нижним пуансоном и в этот момент фиксировали показания манометра [16, 37, 69].

Контроль качества таблеток с густого экстракта листьев шалфея мускатного проводили по методикам ГФ XIV: *Однородность массы таблеток ОФС; Прочность таблеток на раздавливание ОФС; Распадаемость таблеток ОФС; Растворение ОФС*; [4, 15, 35, 61, 83, 109, 122, 125, 129, 161, 16, 165, 166].

2.2.4. Физико-химические методы исследования

2.2.4.1. Идентификация основных групп БАВ в составе ГЭЛШМ

Обнаружение фенольных соединений

Идентификация. Для хроматографического исследования групп БАВ применяли метод восходящей и нисходящей одномерной и двухмерной БХ и ТСХ с использованием хроматографической бумаги разных марок «Filtrak» (FN 1, 7, 11), пластинок «Silufol UV-254», «Silufol UV-366» и «Sorbfil»- ПТСХ-А-УФ. Значения R_f на хроматограммах-средние величины из 5 определений [40, 67, 90].

Хроматографическое обнаружение фенольных соединений. Выявление веществ фенольной природы в ГЭЛШМ проводили методом двухмерной БХ в системах растворителей № 1 – I направление № 2 – II направление, с последующей обработкой хроматограм реактивом А [18, 31, 32, 34, 48, 71, 124].

Выявление гидроксикоричных кислот методом БХ. Выявление гидроксикоричных кислот в ГЭЛШМ проводили методом БХ в системе

растворителей № 1, 2, 5 в сравнении со стандартными образцами гидроксикоричных кислот с проявлением хроматограм реактивами А, Д и Е [87, 89, 124].

Выявление гидроксикоричных кислот методом ТСХ. В качестве маркеров для ТСХ-идентификации использовали кислоту кофейную.

Испытываемый раствор. К 1,0 г ГЭЛШМ добавляют 25 мл 50% этанола, перемешивают в течение 10 минут и фильтруют. *Раствор сравнения.* 0,5 мг кислоты кофейной растворяли в 25,0 мл этанола 40% (об / об). На линию старта хроматографической пластинки отдельно полосами по 10 мм наносили 20 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Хроматографированные проводили в системе растворителей №11. Теплую пластинку опрыскивали реактивом К, сушили на воздухе. Затем пластинку опрыскивали реактивом Л [84].

Выявление флавоноидов в ГЭЛШМ методом ТСХ. Выявление флавоноидов проводили методом ТСХ в системе растворителей № 3, с последующей обработкой реактивом Б [60]. Идентификации флавоноидов в пересчете на кверцетин проводили по методике, описанной в ГФ XI вып.2, в частной статье «Трава зверобоя» [26].

Обнаружение флавоноидов. 1. Цианидиновая реакция по Брианту. К 2 мл водно-спиртовой вытяжек ГЭЛШМ добавляли по 5-7 капель кислоты соляной концентрированной и 0,5-1 г металлического магния (появление розовой окраски). К окрашенным растворам добавляли по 1 мл октанола и встряхивали пробирки.

2. Реакция с 10 % раствором железа (III) хлорида (на фенольные гидроксид). К 1 мл водно-спиртовых вытяжек добавляли по 1-2 капли раствора железа (III) хлорида 10% (появлялась черно-зеленая окраска).

3. Качественная реакция использовалась для приготовления хроматографических реакционных систем с раствором хлорида алюминия. К 1 мл водно-спиртовых экстракта добавляли 1 мл 2% раствора хлорида алюминия (наблюдалось лимонно-желтая окраска) [11, 20, 21, 22].

Обнаружение компонентов эфирных масел

Идентификация методом тонкослойной хроматографии. Исследование качественного состава тритерпенов проводили в тонком слое сорбента на пластинках «Сорбфил» ПТСХ-П-А-УФ размером 10*15 и 15*20 см. Для разделения тритерпенов использовали следующие системы растворителей - №14, №15, №16 [76, 77].

Хроматограммическом исследовании густого экстракта проводили 20%-ным раствором H_2SO_4 и высушили при 105-106 ° С в течение 10 минут в сушилке. В результате исследования было выявлено пятна розово-вишневого цвета.

2.2.4.2. Количественное определение основных групп БАВ в ГЭЛШМ

Методика определения количественного содержания флаваноидов в пересчете на кверцетин. Исследования количественного содержания представителей флавоноидов в шалфее мускатном проводили по методике, описанной в ГФ XI вып.2, в частной статье «Трава зверобоя» [25]. Около 0,32 г ГЭЛШМ, помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл спирта 50 %. Растворяют ГЭЛШМ и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. В колбу доводят спиртом 50 % до метки и перемешивают (раствор А). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мл раствора А, 2 мл алюминия хлорида, спиртового раствора 2 % и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

Через 40 мин измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 415 нм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1 мл раствора А и 0,1 мл кислоты уксусной ледяной и доведен до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл этанол 96 % (об/об).

Приготовление раствора СО кверцетина. Около 0,05 г СО кверцетина, предварительно высушенного при температуре 130-135 °С, растворяют в 85 мл спирта 96 % в мерной колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной

бане, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же спиртом до метки (раствор Б).

Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин (X, %) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \times a_o \times 100 \times 1 \times 25 \times 100 \times 100}{A_o \times a \times 100 \times 25 \times 1 \times (100 - W)}, \text{ где} \quad (2.10)$$

A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_o – оптическая плотность раствора стандартного образца кверцетина;

a – навеска сырья, в граммах;

a_o – навеска стандартного образца кверцетина, в граммах;

W – влажность сырья, в процентах.

Методика определения количественного содержания эфирного масла в пересчете на склареол [105, 106, 156].

Приготовление испытуемого раствора. 1,0 г (точная навеска) ГЭЛШМ помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл спирта этилового 96 %, доводят объём раствора этим же растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через 0.47 мкм фильтрующего материала [156].

Приготовление раствора сравнения склареола. 25 мг (точная навеска) стандартный образец (СО) склареола помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл спирта этилового 96 % и доводят объем до метки этим же растворителем и перемешивают [156].

На линию старта, расположенную на расстоянии 20 мм от нижнего края хроматографической пластинки TLCSilicagel60 производства фирмы «Merck», размером 20×10 см, с помощью автоматического аппликатора в токе очищенного воздуха наносят полосками длиной по 5 мм испытуемый раствор и раствор сравнения склареола [156].

Затем пластинку помещают в камеру с изобутилацетатом и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет 7.5 см от линии старта, пластинку вынимают, сушат в токе воздуха до полного удаления следов растворителя и выдерживают в камере с раствором ванилина в течение 5 секунд. Затем пластинку выдерживают в течение 15 мин при температуре 120 °С, охлаждают и сканируют каждую хроматограмму в следующих условиях [156]:

- размер зоны сканирования – 8 мм×0.4 мм;
- скорость сканирования – 20 мм/сек;
- длина волны регистрации – 700 нм.

Формула расчета концентрации склареола (С%), в ГЭЛШМ:

$$C = \frac{S \cdot 25 \cdot 100}{V \cdot m} \quad (2.11)$$

где S – среднее значение площадей пиков склареола;

V – объем испытуемого раствора, мкл;

m – масса навески испытуемого образца, мг.

2.2.4.3 Идентификация основных групп БАВ в составе таблеток

Выявление флавоноидов в таблетке методом ТСХ. Исследование идентификации содержание флаваноидов в составе таблеток ГЭЛШМ проводили по методике, описанной выше в р. 2.2.4.2.

Испытуемый раствор. Около 10,5 г (точная навеска) растертых в ступке таблеток помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл спирта 96 %. Растворяют порошок и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. В колбу доводят спиртом 96 % до метки и перемешивают.

На линию старта хроматографической пластинки со слоем силикагеля, размером 100×100 мм наносят 10 мкл испытуемого раствора и параллельно 5 мкл раствора стандартного образца кверцетина.

Хроматографирование проводили в системе растворителей №11. Теплую

пластинку опрыскивали реактивом К, сушили на воздухе. Затем пластинку опрыскивали реактивом Л.

На хроматограмме раствора СО кверцетина должна обнаруживаться зона, флуоресцирующая желтым цветом, с R_f около 0,2, принятая за $R_s=1,0$.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться не менее пяти флуоресцирующих зон фенольных соединений: оранжевого или желтого цвета с R_s (по кверцетину) около 1,0 и около 1,6-1,9, желтого или зеленовато-желтого цвета с R_s около 2,3-2,6 и около 3,0-3,7, голубого цвета с R_s около 2,0-2,2; допускается обнаружение других зон [60, 104].

2.2.4.4. Метод количественного определения БАВ в составе таблеток

Методика определения количественного содержания флаваноидов в пересчете на кверцетин.

Около 10,5 г растертых в ступке таблеток помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл спирта 50 %. Растворяют порошок и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. В колбу доводят спиртом 50 % до метки и перемешивают (раствор А). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мл раствора А, 2 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2 % и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и далее, как описано в разделе 2.2.4.2.

2.2.5. Статистические методы анализа

Статистическую обработку данных проводили в программе MS Office Excel 2016. Количественные показатели описаны в виде их средних значений и стандартной ошибки. Качественные показатели описаны в виде их абсолютных значений с вычислением долей (%).

Для оценки различий средних использовали критерии на основе t-статистики Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.2.6. Биологические методы исследования

Острая токсичность. Таблетки предварительно измельчали в фарфоровой ступке и суспендировали водой очищенной. Контрольным животным вводили эквивалентный объем воды очищенной [47, 78, 84, 86, 110].

В течение эксперимента животные содержались в нормальных критериях вивария на постоянной диете. После введения исследуемых образцов во всех группах не наблюдалось угнетение двигательной активности, отказа от корма [41, 43, 45, 49, 51, 92, 97, 107, 108, 149, 150, 163].

Глава 3. Разработка технологии и стандартизация густого экстракта шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане

При выборе оптимальной технологии ЛФ уместным является прослеживание наличия БАВ, проявляющих фармакологическую активность в цепи: сырье – экстракт – ГЛС. Для качественного и количественного определения отдельных представителей и групп БАВ в экстракте и таблетке предварительно проводили фитохимическое исследование ЛРС – листья шалфея мускатного.

3.1. Теоретическое обоснование технологии получения густого экстракта

Как было отмечено в п. 1.2 шалфеем мускатным, произрастающим в Таджикистане, является перспективным источником ЛРС. Исходя из этого, нами была поставлена задача разработать технологию густого экстракта листьев шалфея мускатного (ГЭЛШМ), с последующим использованием в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) для производства лекарственных средств и предложить критерии его стандартизации.

Разработка технологии лекарственных форм с использованием лекарственных субстанций, в том числе густых и сухих экстрактов растительного происхождения, способствует существенному расширению арсенала эффективных безопасных и экономически доступных лекарственных средств. Выбор растительного сырья, с заранее ожидаемой биологической активностью, считается одним из важных этапов разработки лекарственных средств растительного происхождения.

При разработке методологии получения экстрактов и препаратов на их основе, был выбран лекарственное растительное сырье, чаще всего используемое фармацевтической промышленностью при изготовлении лекарственных препаратов бронхолитического действия. С целью определения наиболее эффективного и рентабельного метода экстракции в современных условиях был проведен ряд исследований, которые имели целью определение выхода биологически активных веществ и сухого остатка из лекарственного

растительного сырья.

На полноту и скорость экстрагирования БАВ из растительного материала влияют ряд взаимосвязанных факторов, которые нами условно подразделены на природные (анатомическое строение, химическая природа БАВ) и фармако-технологические (вид экстрагента, соотношение сырья-экстрагент, размер частиц сырья, температурный режим, способ экстрагирования, механическое перемешивание, ультразвуковая обработка и т.д.).

Схематическое изображение факторов, влияющих на полноту и скорость экстрагирования и их взаимодействие представлено в рисунке 3.1.

Растительное сырье	<ul style="list-style-type: none"> -Тип БАВ и их местоположение -Технологические параметры ЛРС -Анатомическое строение ЛРС 	Растворитель (экстрагент)	<ul style="list-style-type: none"> -Природа (свойство) -Концентрация -Количество
Экстракционный	<ul style="list-style-type: none"> -Способ экстракции -Физические и технологические средства интенсификации 	Оснащение	<ul style="list-style-type: none"> -Тип и качество аппарата -Геометрические характеристики аппарата

Рисунок 3.1. - Основные факторы, влияющие на выход БАВ из растительного сырья и качество экстрактов

Разработка технологии экстракционных препаратов – это взаимосвязанный процесс определения фармакотехнологических характеристик фитосырья, подбор оптимальных параметров технологического процесса и разработка методов контроля технологического процесса. Алгоритм разработки экстракционных препаратов схематически изображен на рисунке 3.2



Рисунок 3.2. - Алгоритм разработки технологии экстракционных препаратов

Как видно из рисунка 3.2, алгоритма технологии экстракционных препаратов включает прежде всего определение фармакотехнологических параметров ЛРС (вид экстрагента, соотношение сырья-экстрагент, размер частиц сырья, температурный режим, способ экстрагирования, механическое перемешивание и т.д.), а также определение оптимальных параметров ведения технологического процесса и, разработка методов аналитического контроля технологического процесса.

В фармацевтической технологии широко применяются следующие способы экстрагирования: мацерация, ремацерация, перколяция, реперколяция, непрерывное экстрагирование. На химико-фармацевтических предприятиях

применяют различные модификации вышеназванных способов, которые могут отличаться друг от друга по времени экстрагирования, количеству диффузоров в батарее, количеству сырья в каждом диффузоре, типом аппарата, объему сливов экстракта и другими факторами.

Для разработки оптимальной технологии получения ГЭЛШМ нами были изучены и определены основные технологические параметры ЛРС, расчеты которых необходимы при измельчении, просеивании, дозировке, транспортировке, установке расходных норм растительного материала, подбора, соответствующего экстрагента, методов и условий проведения процесса экстракции.

3.2 Определение фармако-технологических параметров сырья

Исследовали фармако-технологические показатели (удельная масса (d_y), плотность (P_c), пористость (P_o), порозность ($P_{ш}$)) листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане проводили по методике, приведенной в книге «Технология и стандартизация лекарств».

Объёмная плотность сырья - важный технологический показатель, который учитывается при использовании различных групп сырья для обеспечения равномерного смешивания компонентов и предотвращения их расслоения.

Для исследования 10,0 г измельченного фитосырья поставили в цилиндр, намачивали водой и определяли соотношения массы к плотности сырья, который по разнице объемов в мерном цилиндре определяли объём фитосырья.

Вычисляли показатели объемной плотности измельченного сырья (d_o) проводили по формуле: (3,2)

$$d_o = \frac{m}{v}; \text{ г/см}^3, \text{ где:}$$

m - масса измельченного сырья, г

v - объем сырье, см^3 .

Исследования определения показателя свободного объема слоя (V) определяли в листьях шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, также проводили по методике, приведенной в книге «Технология и стандартизация лекарств».

Расчет исследования свободный объем слоя листьев шалфея мускатного проводили по формуле: (3,6)

$$v = \frac{(d_y - d_n)}{d_y}; \text{ г/см}^3, \text{ где:}$$

d_y - удельная масса ЛРС, г/см^3 , d_n - насыпная плотность ЛРС.

Показатель коэффициента набухания определяли согласно методике, описанной в ГФ.

Для разработки технологии густого экстракта листьев шалфея мускатного нами были изучены и определены основные числовые и фармако-технологические параметры ЛРС. Результаты определения числовых и фармако-технологических параметры листьев шалфея мускатного приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Основные числовые и показатели параметров листьев шалфея мускатного

Параметры	Единицы измерения	Результаты определений
Потеря в массе при высушивании	%	9,90 ± 0,06
Зола общая	%	10,560,09
Зола, нерастворимая в соляной кислоте	%	1,11±0,12
Удельная масса, d_y	г/см^3	1,95±0,01
Объемная плотность, d_0	г/см^3	0,34±0,01
Насыпная плотность, d_n	г/см^3	0,56±0,002
Пористость, P_c		0,82±0,02
Свободный объем слоя, V	см^3	0,71±0,04
Степень набухания в этаноле 50% (об / об)	$\text{см}^3/\text{г}$	0,44±0,04
Коэффициент поглощения экстрагента ЛРС, X	мл/г	6,24±0,11

Как видно из таблицы 3.1, технологические показатели листьев шалфея мускатного имеют удовлетворительные значения насыпной плотности, свободного объема слоя, коэффициента погашения и других факторов, которые будут влиять на процесс экстракции при разработке технологии получения экстрактов данного ЛРС. На основе приведенных результатов определения технологических параметров можно подобрать оптимальное соотношение экстрагента и сырья для максимального извлечения БАВ. В дальнейшем данные технологических показателей будут использованы в разработке технологии густого экстракта из листьев шалфея мускатного.

3.3 Выбор экстрагента

Следующий этап наших исследований был направлен на выбор экстрагента. Общеизвестно, что экстрагент должен максимально растворять БАВ, минимально извлекать балластные вещества, хорошо проникать в поры материала и сквозь стенки клеток, обеспечивать смачивание сырья, быть химически и фармакологически индифферентным, экономически доступным и безопасным в использовании с точки зрения токсичности, огне- и взрывоопасности, не являться благоприятной средой для размножения микроорганизмов и тем самым, не способствовать микробной контаминации извлечения, а также легко регенерироваться.

Анализируя данные литературы по химической природе БАВ, содержащихся в листьях растений рода шалфей, а также на основе результатов исследований сотрудников кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, нами в качестве экстрагента был использован спирт этиловый в разных концентрациях и для сравнения вода очищенная.

Вода очищенная как экстрагент имеет определенные преимущества, однако имеет и ряд недостатков. Преимуществами воды очищенной являются способность извлекать большое количество водорастворимых БАВ (соли алкалоидов, гликозиды, дубильные вещества, полисахариды, витамины и др.), достаточно хорошо проникает сквозь клеточных мембран, которые не

пропитаны липофильными веществами, индифферентна в фармакологическом отношении, доступна и безвредно. Недостатками являются подверженность микробной контаминации, может быть причиной гидролиза ряда БАВ. Имеет достаточно высокую температуру кипения и для ее удаления потребуются дополнительные условия, в частности создание вакуума.

Спирт этиловый - бесцветное, прозрачное, летучее, гигроскопичное, легковоспламеняющееся вещество, и как экстрагент тоже имеет определенные преимущества и недостатки. Преимуществами этилового спирта является способность хорошо извлекать группы БАВ, которые плохо экстрагируются водой очищенной, оказывает бактерицидное действие. Имеет температуру кипения в пределах от 88,5-78,8 °С при изменении концентрации от 20 до 90 %, что не требует создания дополнительных условий для сохранности термолабильных веществ при выпаривании и сушке. Недостатками спирта этилового является меньшая способность проникновения сквозь стенки клеток ЛРС по сравнению с водой очищенной, огнеопасен и требует особых условий техники безопасности, фармакологически не индифферентен.

Данные экстрагенты широко используются при получении экстрактов на химико-фармацевтических предприятиях.

С целью выбора экстрагента, исследовали выход экстрактивных веществ при экстракции листьев шалфея мускатного водно-спиртовым раствором разной концентрации (30%, 40%, 50%, 60%, 70%) и водой очищенной. Определение содержания экстрактивных веществ в извлечении проводили по методике ГФ XIV. Результаты определения экстрактивных веществ, извлеченных с помощью этанола разной концентрации представлены на рисунке 3.3.

Как видно из рисунка 3.3, выход извлекаемых веществ из листьев шалфея при экстракции водно-спиртовыми растворами разной концентрации, не находится в прямой зависимости от увеличения концентрации спирта. При экстрагировании 30 % этанолом выход экстрактивных веществ составляет 18,4 %. С увеличением концентрации этанола еще на 10 %, выход экстрактивных

веществ увеличивается до 29,3 %. Исследуемый параметр достигает максимума в 32,6 % при использовании 50% этанола в качестве экстрагента.

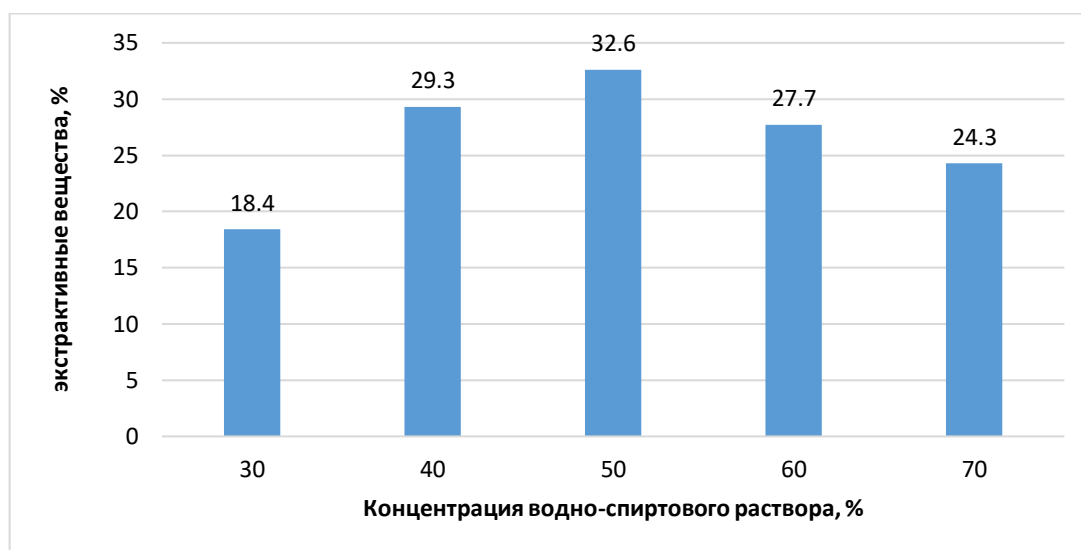


Рисунок 3.3. - Выход экстрактивных веществ в зависимости от концентрации водно-спиртового раствора (%)

Последующее возрастание концентрации этанола, приводит к понижению выхода экстрактивных веществ. Выход экстрактивных веществ при использовании в качестве экстрагента 60 % и 70 % растворов этанола составляет 27,7 % и 24,3 % соответственно. Получение результаты позволяют предположить, что объект исследования содержит вещества, которые по-разному растворяются в воде и этаноле. Следовательно, выход экстрактивных веществ не является в прямой зависимости от соотношения этанола и воды и по результатам эксперимента можно утверждать, что 50% водно-спиртовой раствор обеспечивает наибольший выход БАВ из листьев шалфея мускатного, что составляет 32,6%.

Результаты определения выхода экстрактивных веществ в процессе экстрагирования водой очищенной при разных температурных режимах представлены на рисунке 3.4.

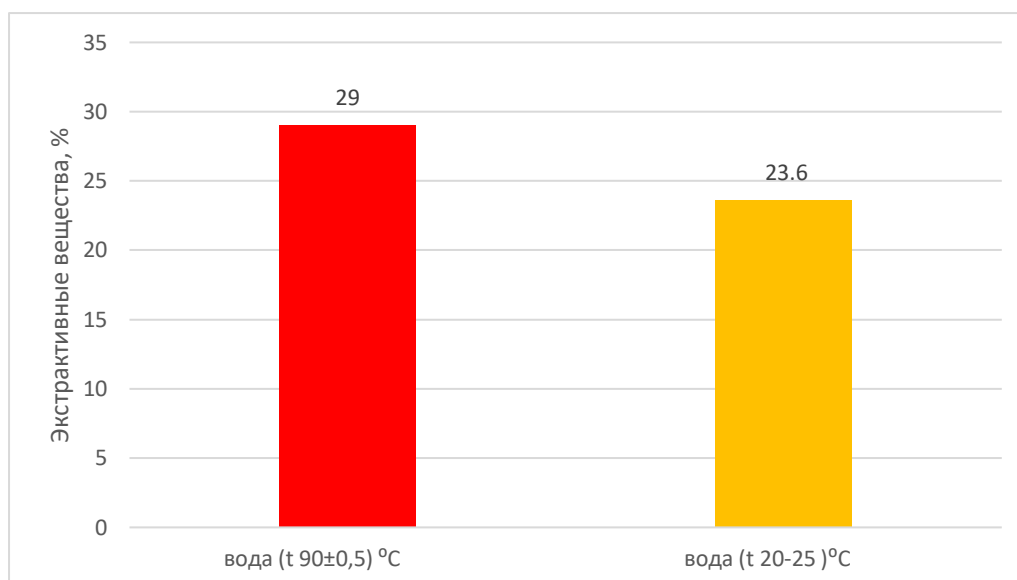


Рисунок 3.4. - Выход экстрактивных веществ при экстракции водой очищенной при разных температурах

Как видно из рисунка 3.4, воды очищенная обеспечивает достаточно высокий выход биологически активных веществ, но не превышает результатов экстракции 50% водно-спиртовым раствором. Так, для листьев шалфея мускатного количество извлекаемых веществ водой очищенной составляет при комнатной температуре – 23,6% и при 90±0,5 °C – 29%. Нетрудно предположить, что в составе листьев шалфея мускатного содержатся вещества, растворимость которых в воде увеличивается с повышением температуры, что вполне объяснимо.

Выбор метода экстрагирования определяется эффективностью производства и зависит от свойств экстрагента и растительного материала.

Для получения густого экстракта из ЛРС, могут быть использованы разные способы экстрагирования БАВ. Исследования по выбору способы экстрагирования листьев шалфея мускатного были проведены на кафедре фармацевтической технологии и биотехнологии Таджикского национального университета. Критерии оценки эксперимента подлежала три способа экстрагирования мацерация, перколяция и реперколяция. Результаты проведённых экспериментов представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Выбор способов экстрагирования листьев шалфея мускатного

Способы экстрагирования	Сумма экстрактивных веществ в листьях шалфея мускатного, %	
	Экстрагент	
	Спирт этиловый 50 %	Вода
Мацерация	27,3	20,4
Перколяция	32,5	22,3
Реперколяция	29,7	21,6

По данным таблицы 3.2, оптимальный способ экстрагирования для листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане является способ перколяция.

В лабораторный перколятор на ложное дно поверх фильтрующего материала загрузили 100 г измельченных листьев шалфея мускатного, в качестве груза был помещен перфорированный диск, также вставили фильтрующего материала. В качестве экстрагента использовали 50% - ный этанол и воду очищенную при температуре $90 \pm 0,5$ °С. Подачу экстрагента осуществляли снизу, с целью предотвращения «мертвых зон» до образования «зеркала». Далее сырье настаивали в течении 24 часов при комнатной температуре, после чего осуществлялся собственно процесс перколяции, т. е. одновременный сбор извлечения и подача экстрагента с одной и той же скоростью. Скорость перколяции составила 1 капля в секунду. Для исследования динамики процесса экстракции отбирались поочередные порции извлечения в количестве, равной массе загруженного сырья (1:1). Во всех порциях определяли содержание сухого остатка (%) при помощи экспрессного термогравиметрического влагомера MA 150 фирмы «SARTORIUS» (Германия).

Для научного обоснования выбора соотношения массы сырья к объему экстрагента нужно изучить две зависимости: зависимость концентрации БАВ в вытяжке от соотношения массы сырья к объему экстрагента и зависимость выхода БАВ из фитосырья от соотношения массы сырья к объему экстрагента. И только после изучения этих зависимостей можно сделать обоснованные

выводы относительно выбора оптимального соотношения объема экстрагента к массе сырья с технологической точки зрения. Изучена зависимость концентрации БАВ в экстрактах от отношения объема экстрагента к массе сырья по содержанию выхода суммы экстрактивных веществ и количеству флавоноидов в пересчете на кверцетин.

Нами было проведено изучение воздействию вида экстрагента на сумму экстрактивных веществ и флавоноидов в пересчете на кверцетин. Для исследования количества основных БАВ и экстрактивных веществ в составе листьев шалфея мускатного, произрастающего, в Таджикистане проведен процесс экстрагирования при разных составах экстрагентов. Полученный по 100 мл жидкого экстракта рассчитывали количество экстрактивных веществ и суммы флавоноидов. Результаты эксперимента по выбору оптимального экстрагента приведены в таблица 3.3.

Таблица 3.3. - Результаты определения влияния вида экстрагента на выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов

Экстрагент	Листья шалфея мускатного	
	Содержание экстрактивных веществ, %	Содержание суммы флавоноидов, %
Вода	29,09±0,05	0,70±0,02
Этанол 30 % (об/об)	18,4±0,06	0,51±0,04
Этанол 40 % (об/об)	29,03±0,06	0,89±0,01
Этанол 50 % (об/об)	32,6±0,04	1,13±0,02
Этанол 60 % (об/об)	27,7±0,04	0,97±0,01
Этанол 70 % (об/об)	24,31±0,04	0,47±0,04
p	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в содержании экстрактивных веществ и флавоноидов между экстрагентами

Как видно из табл. 3.3, наиболее полное извлечение суммы флавоноидов и экстрактивных веществ из листьев шалфея мускатного достигается в условиях

получения водно-спиртовых вытяжек при применении этанола 50 % (об/об). При увеличении и снижении концентрации этанола 50% в экстрагенте количественный состав экстрактивных веществ и суммы флавоноидов не увеличивалось, что косвенно указывает на присутствие как агликоновых, так и гликозидных форм флавоноидов с доминированием последних у листьев шалфея мускатного. Учитывая полученные результаты (табл. 3.7), как оптимальный экстрагент для листьев шалфея мускатного, нами был выбран этанол 50 % (об/об), спиртовые растворы, которые могут легко сгущаться до состояния густых и сухих экстрактов.

Исследование динамики процесса экстракции методом перколяции проводили согласно стандартному алгоритму и рассчитаны такие критерии, характеризующие процессы экстрагирования, как: содержание сухого остатка в отдельно собранных порциях жидкого извлечения (отпусках) и в суммарных извлечениях, собранных на каждой последующей ступени экстракции (C_n , %), содержание флавоноидов, в пересчете на сухое вещество (E_n , г, G_n , %) рассчитывали по формулам, которые приведены в п. 2.2.2. Результаты динамики процесса экстракции представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. - Результаты динамики процесса экстракции

№ образца	Объем отдельной порции экстракта, V_n	Объем суммарного экстракта V_{n+1} на стадии, мл	Содержание сухого остатка, A_n , г	Содержание сухого остатка, B_n , г	Содержание сухого остатка, C_n , %	Выход сухого экстракта, D_n , %	Содержание активного вещества на, E_n , г	Содержание активного вещества, G_n , %
1	100	100	6,1	6,1	6,1	6,1	0,01995	0,28
2	100	200	5,4	11,4	5,4	11,4	0,01385	0,27
3	100	300	4,3	15,5	4,3	15,5	0,00936	0,26
4	100	400	3,5	18,8	3,5	18,8	0,00374	0,14

Продолжение таблицы 3.1

5	100	500	2,2	20,8	2,2	20,8	0,00108	0,06
6	100	600	1,3	21,9	1,3	21,9	0,00075	0,05
7	100	700	1	22,8	1	22,8	0,00068	0,05
8	100	800	0,9	23,5	0,9	23,5	0,00054	0,04

Как видно из таблицы 3.4, результаты фитохимического и фармакотехнологические исследования процесса динамики экстрагирования листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, установлено что семикратное экстрагирование является оптимальным и дальнейшее продолжение процесса не представляется экономически целесообразным.

3.4 Выбор степени измельчения сырья

Важным фактором, который влияет на полноту и скорость экстрагирования БАВ, является размер частиц ЛРС. Для выбора оптимальной степени измельчения сырья исследование проводили по содержанию экстрактивных веществ и суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин. Результаты изучения влияния степени измельчения сырья на выход экстрактивных веществ и флавоноидов из листьев шалфея мускатного представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Влияние степени измельчения сырья на выход экстрактивных веществ и флавоноидов из листьев шалфея мускатного

Степень измельчения (размер частиц) сырья, мм	Листья шалфея мускатного	
	Содержание экстрактивных веществ, %	Содержание флавоноидов, %
2,5	19,08±0,05	0,70±0,02
5,0	25,04±0,04	0,51±0,04
8,0	32,70±0,05	1,23±0,02
10,0	26,37±0,04	1,03±0,02
15,0	21,02±0,03	0,97±0,01
p	<0,05	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей в содержании экстрактивных веществ флавоноидов между различными степенями измельчения сырья

Как видно из таблицы 3.5, с увеличением размера сырья от 2,5 мм до 8 мм изменяется цветность извлечения, от зеленого цвета (2,5 мм) до темно-зеленого (8 мм) возрастает опалесценция. При дальнейшем увеличении размера сырья от 8 мм до 15 мм изменяется цветность извлечения, от темно-зеленого (8 мм) до зеленого цвета (15 мм) уменьшается опалесценция. Следовательно, по данным выхода экстрактивных веществ и флавоноидов полученный извлечений из 8 мм размера сырья отличается от других размеров сырья.

В результате эксперимента было определено, что оптимальный размер частиц измельченного сырья листьев шалфея мускатного является 8,0 мм.

3.5 Исследование условий получения ГЭЛШМ и обоснование фармако-технологического режима выпаривания жидкого экстракта

Жидкий экстракт, полученный из листьев шалфея мускатного, упаривали на роторном испарителе модели Heidolph Laborota 4000 (Германия) до получения густого экстракта (содержания влаги не более 25 %).

При проведении эксперимента получение ГЭЛШМ использовано следующее оборудование:

- насос глубокого вакуума VT4 с максимальным разрежением до 0,85 кгс/см² с вакуумметром ОБВ 1-100 с диапазоном измерения от 0 до -1 кгс/см²;
- лабораторный роторный испаритель Laborota 4000.

В ходе проведения эксперимента нами было отобрано 700 мл экстракта листьев шалфея мускатного. Упаривание проводили до объема 100 мл, фиксируя время упаривания при следующих условиях:

- значение температуры 40 °С, вакуума 0,6 кгс/см²;
- значение температуры 40 °С, вакуума 0,8 кгс/см²;
- значение температуры 45 °С, вакуума 0,6 кгс/см²;
- значение температуры 45 °С, вакуума 0,8 кгс/см².

Результаты эксперимента представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.6. - Режимы сгущения жидкого экстракта листьев шалфея мускатного

Режим	Температура, °С			
	40		45	
Вакуум, кгс/см ²	0,6	0,8	0,6	0,8
Время упаривания, мин. (С 700 мл до 100 мл)	135	120	110	90

Из полученных данных, приведённый в таблице 3.6, можно сделать вывод, что существенное влияние имеет температура упаривания, а именно примерно на 20% быстрее упаривается экстракт при 45 °С по сравнению с 40 °С. При разрежении вакуума 0,8 кгс/см² прирост составляет около 20-25% по сравнению с вакуумом 0,6 кгс/см².

Результаты зависимости продолжительности упаривания и количественного содержания флавоноидов от температуры упаривания приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7. - Зависимость длительности упаривания и количественное содержание флавоноидов от температуры упаривания

Значение вакуума, кгс / см ²	Температура упаривания, °С	Продолжительность упаривания, мин	Содержание флавоноидов, г
0,8	30	150	1,03±0,02
0,8	35	130	1,03±0,02
0,8	40	120	1,03±0,02
0,8	45	90	1,03±0,02
0,8	50	45	1,03±0,02

Как видно из таблицы 3.7, в результате эксперимента, оптимальной температурой упаривания является температура 40-45 °С. Учитывая то, что густые экстракты представляют собой сложные физико-химические системы,

состоящие из многих индивидуальных веществ, некоторые из них являются термолабильными и легколетучими, то повышение температуры выше 50 °С нецелесообразно.

Готовый продукт – ГЭЛШМ является густой, вязкой массой, темно-зеленого цвета, которая не выливается из тары, а растягиваются в нити и снова сливается в сплошную массу со своеобразным ароматом и горьковатым вкусом.

3.6 Исследование качественного состава биологически активных соединений ГЭЛШМ

Согласно данным литературы, листья шалфея мускатного содержит сложный комплекс биологически активных соединений, представленных, в основном, эфирным маслом, флаваноидами, дубильные вещества, кумарины и витамины.

3.6.1 Обнаружение фенольных соединений

3.6.1.1 Обнаружения фенольных соединений методом бумажной хроматографии

Идентификации фенольных соединений проводили с помощью двухмерной БХ по п. 2.2.4. В качестве СО веществ использовали водно-спритовые растворы кверцетина, кверцитрина, апигенина, лютеолина, цинарозида, кофейной, феруловой, хлорогеновой и неохлорогеновой кислоты. Определение зон адсорбции флаваноидов и гидроксикоричных кислот проводили в видимом и ультрафиолетовом свете до и после обработки реактивами А и Б. Схема хроматограммы выявления фенольных соединений ГЭЛШМ приведена на рисунке 3.5.

Как видно из рис. 3.5, в результате хроматографического анализа в листья шалфея мускатного было обнаружено 16 веществ. Пятна 5, 7, 9, 11, 12, 15 в УФ-свете имели коричневую флуоресценцию, а под действием реактива А приобретали желто-коричневой флуоресценции, за счет чего были отнесенные нами к гликозидам флавонолов.

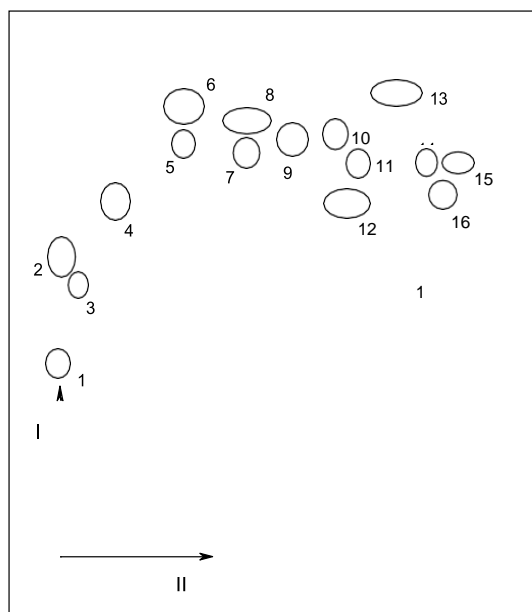


Рисунок 3.5. - Схема двухмерной хроматограммы обнаружения фенольных соединений в ГЭЛШМ

Пятна 3, 4 имели желтую флуоресценцию в УФ-свете, которая усиливалась под действием реактива А, и были отнесены нами к агликонам флавоноидов.

Пятна 1, 2, 6, 8, 10, 13, 14, 16 имели в УФ-свете фиолетовую и голубую флуоресценцию и были отнесены к гидроксикоричных кислот.

Таким образом, по результатам бумажно-хроматографического исследования устанавливали, что ГЭЛШМ содержит вещества фенольной природы.

3.6.2 Обнаружение флавоноидов

Обнаружение флавоноидов проводили с помощью общеизвестных качественных реакций по п. 2.2.4: цианидиновая проба (появление розовой окраски, которое частично перешло в органическую фазу, что свидетельствовало о наличии как агликонов, так и флавоноидных гликозидов), реакции с раствором железа (III) хлорида (появлялась черно-зеленая окраска), 2% спиртовым раствором алюминия хлорида (наблюдалось лимонно-желтая окраска).

Идентификацию флавоноидов в ГЭЛШМ методом ТСХ проводили по п. 2.2.4. Хроматографические характеристики флавоноидов, полученных в результате проведенного ТСХ анализа, в системе растворителей 3 и при обработке хроматограммы реактивом Б приведены в таблице 3.8.

Таким образом, как видно из таблицы 3.8, по характерной окраске пятен при дневном свете, характерной флуоресценцией в УФ-свете при длине волны 360 нм до и после обработки хроматограмми хромогенным реактивом Б было выявлено 5 пятен, которые идентифицированы как кверцетин, кверцитрин, апигенин, лютеолин, цинарозид.

Таблица 3.8. - Хроматографические характеристики флавоноидов ГЭЛШМ

R_f	Окраска пятен при дневном свете	Окраска пятен в УФ-свете	Флуоресценция пятен в УФ свете после обработки хромогенным реактивом Б	Вывод
0,41±0,03	желтая	коричневая	желто-зеленая	3-гликозид Флавонолу
0,60±0,02	желтая	коричневая	желто-зеленая	Кверцетин
0,69±0,02	желтая	коричневая	ярко желто-зеленая	Кверцитрин
0,76±0,03	желтая	коричневая	желто-зеленая	Апигенин
0,78±0,02	желтая	коричневая	желто-зеленая	Лютеолин
0,76±0,03	желтая	коричневая	желто-зеленая	Цинарозид
0,78±0,02	желтая	коричневая	желто-зеленая	Изорамнетину

Примечание: значение показателей R_f в табл. 3.8 являются средними значениями из пяти определений, при этом отклонение результатов не превышали 5 %.

Хроматограмму просматривали при дневном свете и после обработки хромогенным реактивом В. Результаты хроматограммического анализа густого экстракта листьев шалфея мускатного приведены на рисунке 3.6

Хроматограммы испытуемых растворов для исследуемого сырья и растворов стандартных образцов представлены в рисунке 3.6. Проведенные нами исследования подтверждают наличие кверцетина и апигенина в густом

экстракте, поэтому эти флавоноиды были предложены в качестве маркеров для идентификации сырья.

Верхняя часть пластинки	
Раствор сравнения	Испытуемый раствор
Апигенин: желто-коричневая зона	Интенсивная зона от желто-коричневого до серовато-зеленого цвета
Кверцетин: желто-коричневая зона	Интенсивная желто-коричневая зона (кверцетин) Зона от серовато-синего до серовато-зеленого цвета

Рисунок. 3.6. - Схема хроматограммы флавоноидов в ГЭЛШМ.

3.6.3 Обнаружение гидроксикоричных кислот

Гидроксикоричные кислоты изучали методом БХ в системе растворителей № 5 в сравнении со стандартными образцами гидроксикоричных кислот. Схема хроматограммы выявления гидроксикоричных кислот в ГЭЛШМ, представлена в рисунке 3.7.

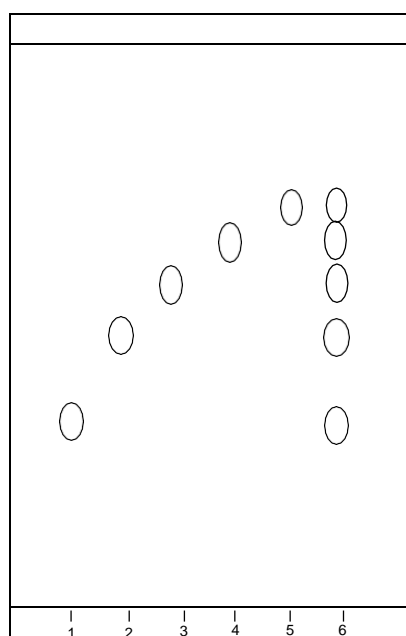


Рисунок 3.7. - Схема хроматограммы выявления гидроксикоричных кислот в ГЭЛШМ: 1-СЗ кофейной кислоты; 2-СЗ феруловой кислоты; 3-СЗ п-кумаровой кислоты; 4-СЗ хлорогеновой кислоты; 5-СЗ неохлорогеновой

кислоты; 6-водно-спиртовой вытяжка из листьев шалфея мускатного

Таким образом, по окраске пятен при дневном свете, при характерной флуоресценции их в УФ-свете, и после обработки хромогенными реактивами Д, Е были идентифицированы в ГЭЛШМ п-кумаровая, кофейная, феруловая, хлорогеновая и неохлорогеновая кислоты.

3.7 Изучение растворимости субстанции ГЭЛШМ

С целью проведения фитохимического анализа, определения химического состава и выбора увлажнителя исследовали густой экстракт листьев шалфея мускатного на тест растворимости. Результаты исследования растворимости ГЭЛШМ представлены в таблице 3,9.

Таблица 3.9. - Растворимость ГЭЛШМ в различных растворителях

Растворитель	Наблюдение
Вода очищенная	Мало растворим
Раствор хлористоводородной кислоты рН 1,0	Мало растворим
Этиловый спирт 20%	Очень мало растворим
Этиловый спирт 50%	Очень хорошо растворим
Этиловый спирт 95%	Мало растворим
Изопропиловый спирт	Мало растворим

Как видно из таблицы 3.9, растворимость ГЭЛШМ зависит от свойства и характеристики растворителя. ГЭЛШМ в органических растворителях хорошо растворяется, и плохо растворяется в неорганических растворителях. Оптимальный растворитель ГЭЛШМ является этиловый спирт 50%, так как он был использовано в качестве экстрагента. Полученные данные в дальнейшем были использованы для фитохимических анализов и разработки технологии таблеток.

3.8 Определение количественного содержания групп биологически активных соединений в ГЭЛШМ

Определение количественного содержания флавоноидов в пересчете

на кверцетин и апигенин

Количественное определение флавоноидов в ГЭЛШМ. Содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин и апигенин в ГЭЛШМ, проводили согласно требованиям ГФ, по методике, приведенной в п. 2.3.4, должно быть не менее 0,70% и 0,70%, соответственно.

3.9 Стандартизация густого экстракта листьев шалфея мускатного

Для стандартизации определяли ряд числовых показателей 5 серий ГЭЛШМ, полученных в условиях лаборатории кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ТНУ.

Описание. Готовый продукт – ГЭЛШМ является густой, темно-зеленого цвета, горького вкуса, со своеобразным ароматом запахом.

Однородность. Брали четыре пробы густого экстракта массой по 0,02 г каждая и помещали по две на предметное стекло. Покрывали вторым предметным стеклом и равномерно распределяли навеску густого экстракта тонким слоем, плотно прижимая стекляшки. При исследовании экстракт не показал примесей или инородных включений при наблюдении невооруженным глазом

Сухой остаток. Не менее 75 %.

Идентификация. Качественные реакции на эфирные масла, флавоноиды, ТСХ анализ эфирного масла и флавоноидов.

1,0 г ГЭШМ растворяли в 30 мл этанола 50 % (об/об) и проводили реакции идентификации. Для ТСХ анализа объем упаривали вдвое.

Флавоноиды. Выявление флавоноидов проводили с помощью общеизвестных качественных реакций: цианидиновой пробы (появление розового окраски), реакции с железа (III) хлоридом (появлялось черно-зеленую окраску).

Флавоноиды: Методика 1. Испытываемый раствор. Полученный экстракт, как указано выше, помещали в делительную воронку и экстрагировали сначала 10 мл хлороформа, отбрасывая органический слой, затем 10 мл бутанола, а далее согласно требованиям ОФС ГФ на флавоноидов. *Результаты:* на

хроматограммах раствора сравнения и испытываемого раствора оказывались желто-коричневые зоны, соответствующие кверцетин и апигенин.

Таким образом, на хроматограмме исследуемого раствора ГЭЛШМ должны регламентироваться: интенсивная зона желто-коричневого цвета (соответствующая зоне кверцетину); интенсивная зона от желто-коричневого до серовато-зеленого цвета (соответствующая зоне апигенина); допускается наличие других зон.

Методика 2. Пластика Sorbfil ПТСХ-П-В: размером 10x15 см. Подвижная фаза: система растворителей № 3. 20 мкл исследуемого ГЕСК наносили на хроматографическую пластинку и по 10 мкл 1 % кверцетину, апигенину. Хроматографии проводили восходящим способом, после прохождения фронтом элюенту 12 см, пластинку доставали из камеры и высушивали, просматривали в УФ-свете при 330 нм, обрабатывали реактивом Б. На уровне стандартных образцов кверцетина и апигенину в вытяжке с ГЭЛШМ должны появиться два пятна желто-коричневого цвета с $R_f=0,61\pm 0,02$ и с $R_f=0,68\pm 0,02$. Допускается наличие других зон.

Содержание тяжелых металлов. Не более 0,007%.

Микробиологическая чистота. В одном грамме экстракта обнаружили наличие не более 450 бактерий и 30 плесневых и дрожжевых грибов (в сумме). Бактерии рода *Escherichia coli* и *Salmonella* не выявлено. В 10 г препарата отсутствуют бактерии рода *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Количественное определение флавоноидов в ГЭЛШМ в пересчете кверцетин и апигенин составляет $0,70\pm 0,02$ % и $0,70\pm 0,02$ %, соответственно.

На основе фармако-технологических и фитохимических исследований нами была разработана технологическая схема производства ГЭЛШМ, которая представлена на рисунке 3.8.

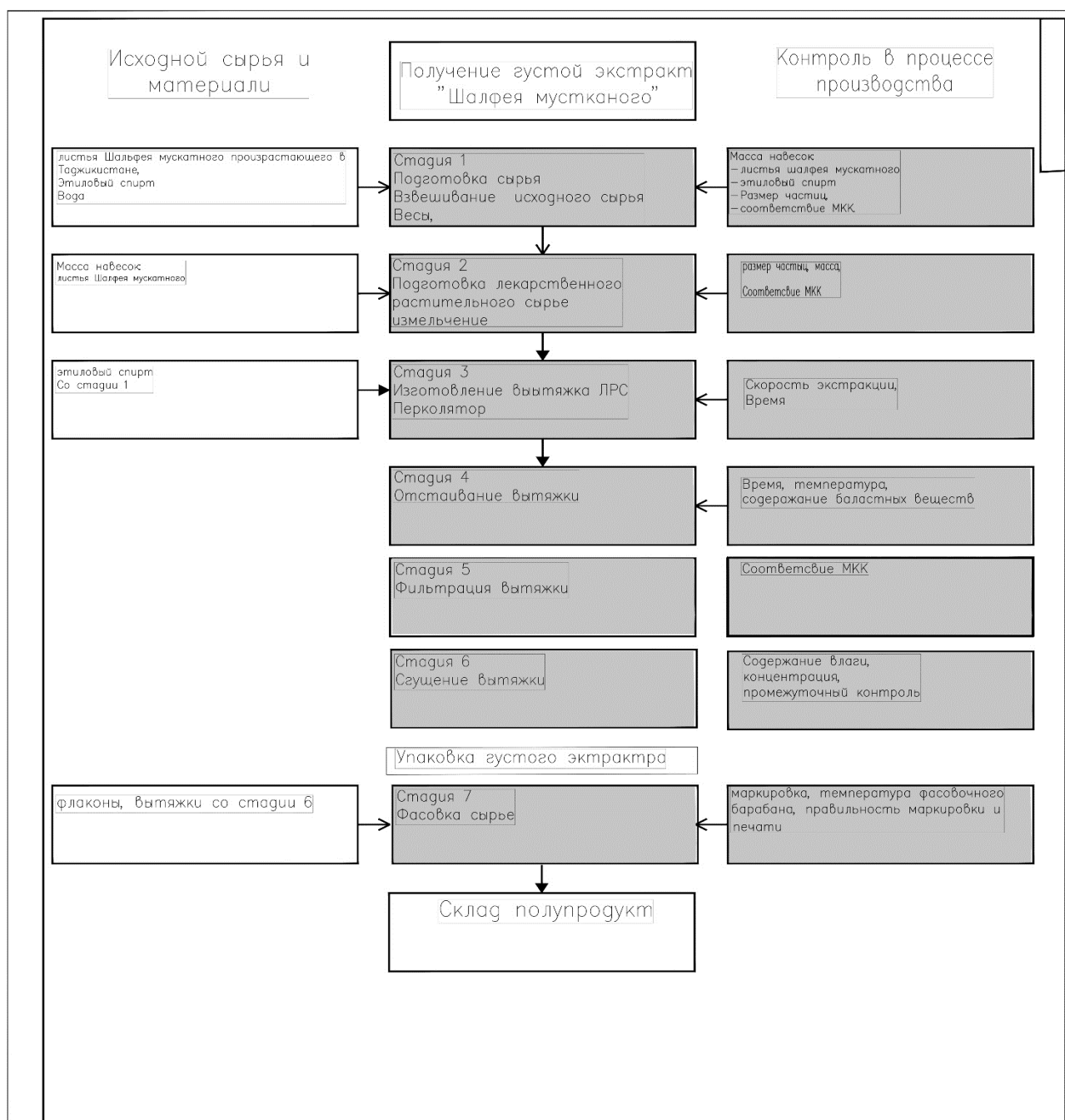


Рисунок 3.8. - Технологическая схема получения густого экстракта

Подготовка производства

Подготовку производства выполняют в соответствии со стандартными операционными процедурами и технологическими инструкций.

В производстве экстракта используют сырье, прошедшее предварительный контроль отдела контроля качества и отвечающее всем показателям качества.

Сырье и вспомогательные материалы хранятся на складах, на поддонах или стеллажах по наименованиям, согласно взрывоопасных и токсикологических свойств в соответствии с требованиями Правил пожарной безопасности для предприятий по производству лекарственных средств. Отбор проб осуществляют согласно СОП «Порядок отбора проб исходного сырья на складе сырья в специально отведенном помещении класса D, оборудованном приточно-вытяжной вентиляцией.

Стадия 1. Приготовление экстрагента

В качестве экстрагентов используют: - для экстракта листьев шалфея мускатного – 50 % (об/об) водный раствор этанола, который получают путем смешивания спирта этилового ректификата с водой очищенной, и, при наличии, спирта-отгона со стадии 6.

Стадия 2. Подготовка лекарственного растительного сырья

Технологическую стадию измельчения сырья (листья шалфея мускатного) осуществляли в помещении измельчения сырья на валковой дробилке. При помощи сит для ручного просева проверяют размер измельченных частиц, которые должны быть в среднем 8 мм (листья шалфея мускатного). Работу на измельчающем оборудовании проводят при постоянно работающей приточно-вытяжной вентиляции, местном отсосе, которые обеспечивают содержание растительной пыли в воздухе в концентрации не выше предельно допустимой. В бункер загружают сырье, предварительно взвешенное на весах в рассчитанном на одну серию количестве, периодически проверяя размер измельченного растительного сырья. После чего измельченное сырье собирают в чистые полиэтиленовые мешки, маркируют этикеткой «Промежуточная продукция», взвешивают на весах и передают в помещение экстракции.

Стадия 3. Изготовление вытяжки из ЛРС

Для экстрагирования сырья со стадии 1 используют этанол 50 %. Экстрагирование сырья проводят фильтрационным методом при комнатной температуре рассчитанного общего DER.

Полученную водно-спиртовую вытяжку передают на стадию 4.

Стадия 4. Отстаивание вытяжки

Отстаивание водно-спиртового экстракта проводят в сборнике, который оборудован оболочкой для охлаждения. Водно-спиртовой экстракт самотеком подают в сборник, рассол попадает в оболочку и экстракт отстаивают при температуре 3-5 °С не менее суток для получения прозрачной жидкости. После отстаивания водно-спиртовой экстракт передают в вакуумом на фильтрацию.

Стадия 5. Фильтрация вытяжки

Отстоявшуюся вытяжку фильтруют под вакуумом на фильтрационной установке, используя в качестве фильтрующего материала бельтинг.

Стадия 6. Сгущение вытяжки

Упаривание водно-спиртовой вытяжки проводят в роторном испарителе в вакууме, при температуре в пределах 50-60 °С. Упаривание проводят до получения концентрата с влажностью не более 25 %.

Полученный концентрат передают на стадию упаковки.

Полученный спирт-отгон передают на стадию 4.

Стадия 7. Фасовка, упаковка и маркировка густого экстракта

Операцию фасовки и упаковки густого экстракта выполняют на столе на весах.

Контроль качества готовой продукции (в лаборатории отдела контроля качества) осуществляют в соответствии с МКК.

Глава 4. Разработка состава и технологии таблеток на основе густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане

Общеизвестно, что преимуществами твердых лекарственных форм является больше по сравнению с другими фармацевтическими препаратами. Таблетки, выпускаемые фармацевтической промышленностью, составляют значительную часть производства готовых лекарственных средств. Промышленное производство таблеток во всем мире ежегодно возрастает.

Еще одним из факторов, благодаря которому больные отдают предпочтение твердым лекарственным формам, в частности таблеткам, являются потребительские свойства, прежде всего удобство в применении. При этом важную роль играют физико-химические свойства исходных субстанций и вспомогательных веществ. Эти показатели определяют также выбор способа получения таблеток – грануляция или прямое прессование.

По сведениям ВОЗ, создание таблеток во всем мире каждый год увеличивается на 10-15%, и на современном этапе развития фармацевтической промышленности эти темпы роста будут сохраняться.

Популярность таблетирования лекарственных форм обусловлена специфическими фармако-технологическими и биофармацевтическими свойствами, а также высокой производительностью технологического процесса.

Среди разнообразия твердых лекарственных форм для лечения отоларингологических заболеваний, наиболее распространенными считаются таблетки, которые являются наиболее удобными в применении, транспортировке и хранении. К положительным сторонам таблеток также следует отметить экономичность их производства, возможность точного дозирования и сочетание нескольких лекарственных веществ в одной дозированной форме.

4.1 Обоснование выбора состава вспомогательных веществ

Наиболее существенное влияние на фармакологическое действие препарата влияют ВВ, их природа и численность. Современная фармацевтическая промышленность отказалась от использования ВВ как индифферентных формообразователей.

ВВ в производстве таблеток назначены для следующих целей: формообразования таблеток; однородности распределения действующих веществ; получения прочных таблеток; транспортировки действующего вещества; сохранности при хранении; высвобождении веществ из ЛФ.

Из всех параметров, определяющих свойства таблеточной массы, наиболее полностью отображается его поведение при прессовании, насыпная масса, сыпучесть и прессуемость.

Большое влияние на текучесть и прессуемость порошков оказывает содержание влаги в материале. Повышенная влажность прессуемой массы резко снижает сыпучесть таблеточной массы.

Обратная зависимость между значениями сыпучести и влажности сохраняется и в нашем объекте исследования. Поэтому при выборе вспомогательных веществ в наших исследованиях также были направлены на использование наполнителей, улучшающих сыпучесть с нормированным влагосодержанием.

Высокие значения прессуемости указывают на необходимость введения в состав таблеток значительного количества разрыхляющих веществ с целью достижения регламентированного времени распада и растворения таблеток.

Для предупреждения быстрого износа пресс-инструмента таблеточных машин, а также получения таблеток без механических дефектов и повреждений в состав таблеточной массы необходимо введение скользящих и смазывающих веществ. Выбор скользящих и смазывающих веществ осуществляется в соответствии с физико-химической и фармако-технологической природой таблеточной массы. а оптимальное количество –

уменьшением силы выталкивания таблеток из матрицы до минимума.

Для оптимального решения технологии производства таблеток важным представляется исследование связи меж физико-химическими и объемно-технологическими качествами таблетированных масс, обоснование раскладов к выбору ВВ и технологии процесса производства таблетирования.

Исследовали влияние фармацевтических факторов на некоторые показатели качества таблеток с целью выбора лучших вспомогательных веществ для разработки состава и технологии нового таблетированного лекарственного средства на основе ГЭЛШМ методом влажной грануляции.

Одним из соединений природного происхождения, которые на протяжении нескольких десятилетий с успехом используется в технологии лекарственных препаратов, являются бентонитовые глины.

Экспериментально установлено, что при разработке твердых лекарственных форм бентонитовые глины выполняют двойную роль – выступают в качестве вспомогательного вещества, так и обладают рядом фармако-технологическими свойствами в качестве активного фармацевтического ингредиента, обладающего высокими адсорбционными свойствами.

Для определения показателей качества таблеточных смесей, ГЭЛШМ смешивали с ВВ в определенном соотношении, гранулировали и сушили при температуре 40 ± 5 °С в сушильном шкафу.

В качестве вспомогательного вещества применяли декстрозы моногидрат, лактозы моногидрат, микрокристаллическую целлюлозу, бентонитовую глину, магния стеарат. Все использованные ВВ соответствовали требованиям НТД.

Влажную грануляцию компонентов таблеточной смеси проводили в грануляторе типа УК-60 (Китай). Технологические показатели гранулятов насыпной объем, текучесть, прессуемость устанавливали по методикам, приведенным в ГФ XIV.

Таблетки получали на таблеточном прессе TDP 5 (Китай). Модельные

Влажную грануляцию разных состава гранулята, приведенных в таблице 4.1, ГЭЛШМ со вспомогательными веществами проводили на грануляторе (рис. 4,6) типа FGS фирмы «Erweka». Технологические показатели гранулятов устанавливали по методикам, приведенным в ГФ 14. Сушку проводили в сушильном шкафу при температуре 40 ± 3 °С.

В результате использования метода влажной грануляции (рисунка 4.1) были получены семь составов гранулятов со схожими фармако-технологическими свойствами, которые могут подвергаться таблетированию. Основываясь на результатах микроскопического и ситового анализе полупродуктов, можно сделать вывод, что оптимальными свойствами обладает состав №2. также можно сделать вывод о преобладании фракций необходимого размера в данном составе. То есть данный полупродукт является оптимальным по составу и его можно подвергать таблетированию с перспективой получения качественного готового продукта.



Рисунок 4.1. - Гранулятор

Фракционный (гранулометрический) состав. Испытания проводили

согласно ГФ XIV. Распределение частиц порошка или гранул по крупности влияет на такие технологические свойства сыпучих материалов как текучесть, прессуемость, а также на устойчивость и среднюю массу таблеток.

Для исследования показателей фракционного состава гранулята полученного из таблеток ГЭЛШМ, гранулы проводили через сито и взвешивали массу каждую полученную фракции. Фракционный состав выражали в виде отношения массы порошка, прошедшего через сито (сита), к общей массе испытываемого порошка, в процентах. Результаты исследования приведены на рисунке 4.2.

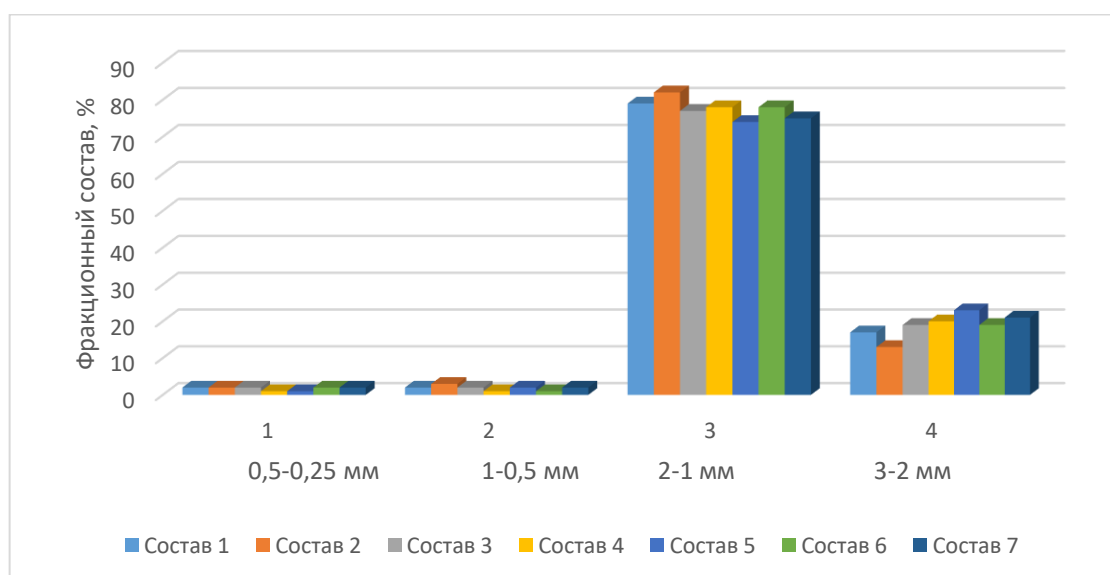


Рисунок 4.2. - Фракционно-дисперсный состав модельных гранулятов для таблеток из ГЭЛШМ

Эти результаты являются подтверждением уже проведенных исследований относительно несущественных различий по гранулометрическому составу экспериментальных смесей и похожих фармако-технологических свойств, полученных гранулятов. Выделить оптимальный состав можно будет уже на стадии таблетирования, поскольку даже незначительные различия в свойствах гранулятов могут быть решающими при проведении процесса прессования. Как видно из рисунка 4.2, доминирующими являются фракции с размерами частиц 2 мм, остальные – более мелкие.

Отсутствуют очень мелкие фракции, что говорит об отсутствии пыли.

Влагопоглощающая активность – важный показатель (рисунка 4.4), влияющий на текучесть таблеточной массы. Нами была изучена динамика влагопоглощения таблеточных масс в течении суток на экспрессном термогравиметрическом влагомере AND MS – фирмы «MOISTURE ANALYZER» (Германия). Результаты представлены на рисунке 4.3.



Рисунок 4.3. - Экспрессном термогравиметрическом влагомере AND MS – фирмы «MOISTURE ANALYZER» (Германия)

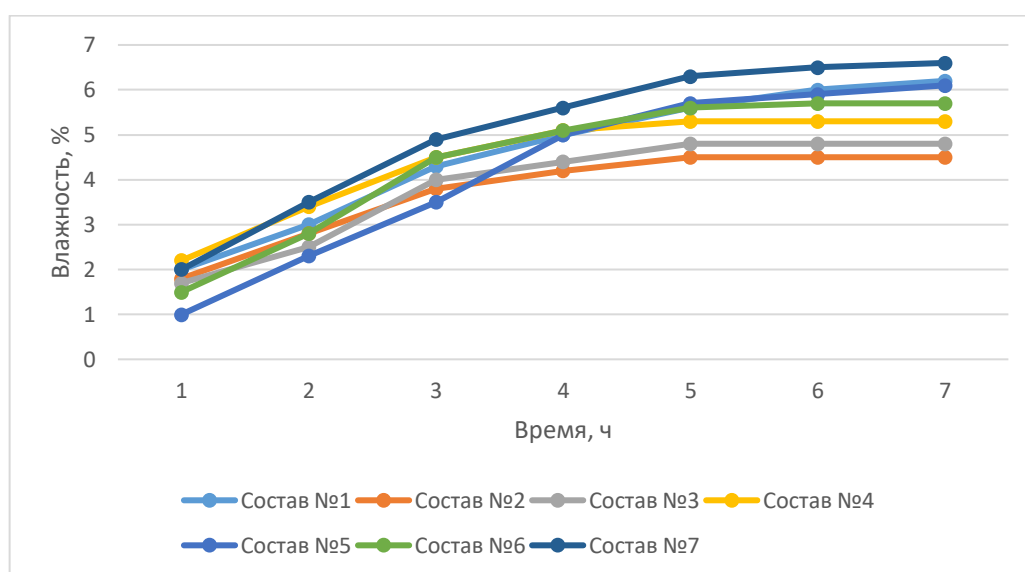


Рисунок 4.4. - Динамика влагопоглощения таблеточной массы в течение

суток

Как видно из данных, представленных в рисунке 4.4, в процессе исследования влагопоглощения таблеточной массы было определено, что минимальной влагопоглощающей активностью обладает состав № 2 (4,5 %), который является наиболее приемлемым.

Сыпучесть (текучесть) помогает порошкообразному материалу выпадать под действием собственной силы тяжести и обеспечивает равномерное наполнение канала матрицы. Для исследования текучности гранул применяли следующие методы: определение скорости течения через насадку и угол естественного откоса. Скорость течения через насадку измеряли как соотношение массы и времени высыпания на специальный прибор серии ГТВ фирмы «Эрвека» (Германия). Прибор оснащен небольшим столиком, на который из воронки высыпается гранулят, в результате чего образуется конус. Встроенный в прибор лазер определяет размеры конуса, по которым рассчитывали угол откоса. Результаты исследования текучности, для прохождения 100 г гранул через насадку, приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2. - Показатели сыпучести исследуемых составов таблеток

Сыпучесть	Номер модельных составов							p
	1	2	3	4	5	6	7	
Скорость течения через насадку, сек.	23±0.07	22±0.52	23±0.36	23±0.58	24±0.02	23±0.19	24±0.29	<0,05
угол естественного откоса, ∠.	31±0.58	24±0.29	29±0.19	33±0.02	30±0.07	32±0.52	35±0.36	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между модельными составами

Как видно из таблицы 4.2, все составы, полученные с использованием раствора 5 % водно-спиртовой бентонита и этанола 50%, характеризовались хорошей сыпучестью, что являются удовлетворительными технологическими характеристиками.

По методикам ГФ XIV определяли технологические параметры приобретенных гранул различного состава, а еще характеристики модельных

таблеток (давление выталкивания таблеток из матриц, прочности таблеток, распадаение).

Таблетки с ГЭЛШМ получали с предварительным проведением процесса влажной грануляции, диаметром 12 мм с помощью таблеточного пресса TDP-5 (масса таблетки равна 0,8 г). Таблетки разных составов подвергались исследованиям контролю качеству по методикам ЕФ и ГФ XIV по следующим показателям: средняя масса и отклонение от нее, описание, распадаемость, растворимость, механическая прочность (стойкость к раздавливанию и истираемость) а также внешнему виду. Результаты представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. - Результаты технологических показателей гранулята для таблеток (n = 7)

Составы	Распадаемость, мин	Механическая прочность таблеток		Средняя масса и отклонение от нее, %	Описание
		Истираемость, %	Стойкость к раздавливанию, Н		
№1	8±0.23	0.5±0.02	50±0.89	3±0.29	+
№2	10±0.45	0.3±0.07	68±0.98	2±0.52	+
№3	12±1.38	0.4±0.52	55±1.22	5.1±0.10	+
№4	15±1.22	0.8±0.19	43±0.45	5.3±0.14	+
№5	13±0.89	0.3±0.29	66±0.52	3.5±0.32	+
№6	11±0.98	1.1±0.45	36±1.38	5.2±0.17	+
№7	8±0.99	0.4±0.23	47±0.99	5.1±0.23	+
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между модельными составами

Как видно из данных табл. 4.3, по результатам проведенных испытаний по изучению фармако-технологических свойств полученных таблеток было установлено, что исследуемые образцы представляют собой таблетки желтого цвета, с плоской и гладкой поверхностью, плоскоцилиндрической формы, с риской по центру диаметра и фаской. Диаметр таблеток составляет $12,0 \pm 0,2$ мм. Данные составы по распадаемости и внешним показателям отвечают требованиям ГФ XIV. Результаты полученных данных составов № 2, 3 и 5 также соответствуют нормам контроля качества таблеток (ККТ). По показателю

средней массы и прочности не соответствуют требованиям ККТ составы № 1, 4, 6 и 7. Состав таблеток № 2, содержащий в качестве увлажнителя 5 % водно-спиртовой раствор бентонита, по показателям распадаемости, определение средней массы и прочности значительно превышает качественные характеристики образцов № 3 и № 5. Стойкость к раздавливанию 68 Н, истираемость – 0,3 %, отклонение от средней массы таблетки 2 % не превышает ± 5 %. Таким образом, для дальнейших исследований нами был выбран состав №2, (рисунок 4.4).



Рисунок 4.5. - Гранулы, полученные при помощи 5% раствора бентонит в спирте этиловом 50%.

На основе результатов исследования влияния количественных факторов на основные фармако-технологические показатели таблеток ГЭЛШМ исследовали остаточную влажность в таблеточной массе (рисунок 4.5). С целью определения оптимальной остаточной влажности выбраного выше состава таблеток ГЭЛШМ (состав №2), разделяли на 4 части. Разделённые части таблеточной массы высушили в сушильном шкафу при температуре $(40 \pm 3)^\circ\text{C}$ до остаточной влаги 1,5-5,0 %. После сушки гранулята производили таблетирование на таблеточной пресс-машине при том же давлении (120 МПа). Приобретенные таблетки подвергались фармакотехнологическим показателям на

соответствие требованиям ГФ XIV. Результаты исследования приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. - Результаты изучения влияния остаточной влажности гранулята на технологическое качество таблеток с ГЭШМ

Окончательная влажность, %	Механическая прочность		Наличие залипания, сколов
	Стойкость к раздавливанию, Н	Истераемость, %	
1,5	67	0,6	-
2,5	68	0,4	-
3,5	64	2,2	+
5	58	2,8	+

Результаты исследования остаточной влажности гранулята приведенных в таблицы 4.3, показывают, что при остаточной влажности гранулята 1,5-2,5 %, производимые таблетки имеют оптимальное качество соответствия ГФ.

В результате проведенных исследований, на основе изучения физико-химических и фармако-технологических свойств, установлен оптимальный состав таблеток ГЭЛШМ, все ингредиенты необходимо взять в соотношении приведенном в таблице 4.5.

Таблица 4.5. - Состав на одну таблетку с ГЭШМ

Наименование вещества	Содержание	
	г/таб	%
Густой экстракт листьев шалфея мускатного	0,025	3,125
Кислота аскорбиновая (витамин С)	0,025	3,125
Бентанитовая глина	0,142	17,75
Декстрозы моногидрат	0,6	75
Магния стеарат	0,008	1,0
Средняя масса	0,80	100,0

Препарат представляет собой таблетки желтого цвета, с плоской и гладкой поверхностью, плоскоцилиндрической формы, с риской по диаметру и фаской, диаметр таблеток составляет – $12,0 \pm 0,2$ мм. По внешним показателям таблетки отвечают требованиям ГФ XIV.

4.2 Изучение теста «Растворение» для таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного

Растворение является одной из важнейших фармако-технологических характеристик твердых лекарственных форм, в частности таблеток, процесс которого позволяет не только исследовать технологию изготовления лекарственной формы, но и изучать ее биодоступность. Целью нашего исследования была разработка теста «Растворение» для таблеток с ГЭШМ методом абсорбционной УФ-спектрофотометрии. Определение этого теста проводилось согласно требований ГФ. Проведение исследований фармакокинетики лекарственного средства необходимо для разработки проекта МКК таблетированного ЛС. Объектом исследования были таблетки с ГЭЛШМ. Каждая таблетка содержала 0,025 г густого экстракта листьев шалфея мускатного.

Для приготовления образцов использовали таблетки из густого экстракта листьев шалфея мускатного, вспомогательные вещества и реактивы, которые отвечали требованиям ГФ XIV. Проведение теста соответствовало следующим требованиям: объем среды растворения – 500 мл; состав среды растворения – вода; температура среды растворения – $37 \pm 0,5$ °С; 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной; скорость вращения лопасти – 100 об/мин; время отбора – 15, 30, 45, 60 мин; способ отбора – пипетка; количество испытуемого образца – 10 мл; испытуемые пробы фильтровали сразу после их отбора; количественное определение флавоноидов для таблеток с густого экстракта листьев шалфея мускатного проводили спектрофотометрическим методом на семи параллельных составах таблеток.

Для проведения теста растворения таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного, нами был изучен дифференциальный спектр комплекса лекарственного вещества с $AlCl_3$ в области от 360 нм до 450 нм в воде и в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной. В спектрах поглощения водного раствора и 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного проявились максимумы поглощения,

поэтому для вычисления количественного содержания флавоноидов использовали удельный показатель поглощения – для кверцетина при 410 нм. Время проведения теста «Растворение», количество таблеток для определения и объем среды определяли экспериментально.

Для определения времени растворения проводили исследования кинетики высвобождения густого экстракта листьев шалфея мускатного в виде таблеток. Результаты проведенных исследований (среднее значение составов таблеток) приведены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. - Результаты исследований по тесту «Растворение» для таблеток с ГЭЛШМ

Среда растворения – вода				
Показания	Время отбора проб, мин.			
	15	30	45	60
% действующего вещества, перешла к раствору	80,9	82,9	85,8	85,4
Среда растворения - 0,1 М HCl				
Показания	Время отбора проб, мин.			
	15	30	45	60
% действующего вещества, перешла к раствору	78,5	78,9	79,6	79,8

Как видно из таблицы 4.6, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что растворимость таблеток из густого экстракта листьев шалфея мускатного является достаточно «высокой». Таким образом, оптимальным временем растворения для таблеток из густого экстракта листьев шалфея мускатного установлен в интервале – 30-45 минут.

Было определено, что вспомогательные вещества таблеток из густого экстракта листьев шалфея мускатного не воздействуют на показатель спектра поглощения комплекса действующего вещества с AlCl₃. Поэтому, испытание для теста «растворение» для таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного рекомендуется проводить при длине волны 410 (±5) нм.

Были разработаны условия проведения теста «Растворимость» для таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного: количество таблеток – 10 штук; среда – 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, объем среды растворения – 1000 мл; скорость вращения – 100 об/мин; время растворения – 30 мин. За 30 мин. должно высвободиться не менее 78 % от номинального содержания густого экстракта листьев шалфея мускатного.

4.3 Стандартизация таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного

Одним из элементов обеспечения качества лекарственного препарата является определение и стандартизация показателей качества и критериев их приемлемости, а также разработка и стандартизация методов контроля. Эти исследования, как правило, проводятся на стадии фармацевтической разработки, а их результаты вносятся в МКК. Согласно требований ГФ, контроль качества таблеток предложено проводить по следующим характеристикам: идентификация; описание; средняя масса однородность дозированных единиц; растворение; микробиологическая чистота; количественное определение. Фармако-технологические испытания по показателям: истираемость; устойчивость к раздавливанию и распадению проводили в процессе производства с целью регулирования параметров процесса в рамках рабочего диапазона.

Согласно исследованиям внешнего вида таблеток, в процессе разработки и хранения по показателю «Описание» определено следующее: «таблетки желтовато-зеленого цвета, круглой формы».

Идентификация. Исходный раствор. 20 шт таблеток с ГЭЛШМ растирали и растворяли в этаноле 50 % (об/об), фильтровали, помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки этанолом 50 % (об/об). Полученную вытяжку использовали для идентификации флавоноидов и для количественного определения флавоноидов в таблетках.

Флавоноиды. Методика 1 согласно требований ГФУ, которая приведена в п. 2.3.4. Результаты: на хроматограмах раствора сравнения и испытуемого раствора оказывались желтовато-коричневые зоны, соответствующие кверцетину и апигенину.

Таким образом, на хроматограмме исследуемого раствора должны регламентироваться: интенсивная зона желто-коричневого цвета (соответствующая зоне кверцетина); интенсивная зона от желто-коричневого до серовато-зеленого цвета (соответствующая зоне апигенина).

Количественное определение флавоноидов в таблетки ГЭЛШМ. Содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин и апигенин в таблетки ГЭЛШМ, проводили согласно требованиям ГФ, по методике, приведенной в п. 2.3.4, должно быть не менее $1,13 \pm 0,001$ % и $0,95 \pm 0,001$ %, соответственно.

4.4 Исследование критериев качества разработанных таблеток

По методы приведенный в ГФ 14 проводили исследование соответствия критериям стандарта качества таблеток ГЭЛШМ.

Исследовали показатели качество таблеток ГЭЛШМ и установили стандартные характеристики: средней массы таблеток, внешний вид, время распада, устойчивость к раздавливанию, растворение, количественное определения БАВ и микробиологическая чистота.

Результаты оценки качества разработанных таблеток с ГЭЛШМ приведены в таблице 4.7.

Таблица 4.7. - Результаты оценки качества разработанных таблеток с ГЭШМ

Показатели	Норма	Таблетки с ГЭШМ
Внешний вид	Таблетки желтовато-зеленого цвета, поверхность однородная	Соответствует
Средняя масса таблеток	± 5 %	$0,204 \pm 0,002$
Однородность массы	$\pm 7,5$ %	$0,202 \pm 0,004$

Продолжение таблицы 4.7.

Устойчивость к раздавливанию	Не менее 50 Н	75,5±8,5
Прочность на истираемость	Не больше 1,0 %	0,5±0,1
Распадаемость	Не больше 15 мин.	8,6±0,1
Растворения	Не меньше 75 % за 45 мин.	Соответствует
Количественное определение		
Флавоноидов в таблетке с ГЭЛШМ	Не менее 0,6 мг /%, в пересчете на кверцетин	1,14±0,01
Микробиологическая чистота	Общее количество аэробных микроорганизмов: (ТАМС): не более 5×10 ⁴ КОЕ/г Общее количество дрожжей/грибов (ТУМС): не более 5×10 ² КОЕ/г Специфические микроорганизмы: Толерантные к действию желчи грамотрицательные бактерии: 1×10 ² КОЕ/г Escherichia coli: отсутствует в 1 г. Salmonella: отсутствует в 25 г.	ЕФ 5.1.8 В.

Анализ полученных данных, приведенных в таблицы 4.7 показал, что качество таблеток с ГЭЛШМ соответствует требованиям ГФ XIV.

4.5 Разработка технологической схемы получения таблеток

На основе результатов исследования физико-химических и фармако-технологических свойств таблеточных масс и гранулятов, влияния вспомогательных веществ на показатели качества таблеток, а также исследований параметров технологического процесса нами разработана технология получения таблеток методом прессования с предварительной влажной грануляцией. Технологический процесс производство таблетки включает в себя надлежащие стадии.

Стадия 1 «Подготовка сырья»

Все компоненты по прописи с сопроводительным сертификатом качества и разрешением от ОКК на использование, взвешиваются в сборниках на весах в соответствии с требованиями технологического регламента. Процесс проводится в помещении "Помещение подготовки сырья". Взвешивание и загрузки веществ, следует проводить осторожно, предотвращая пылеобразования. Просеивания сырья проводить при необходимости в соответствии с указаниями технолога или мастера. В процессе просева проводить контроль на чистоту и однородность сырья, отсутствие механических включений. Отвешенные и просеивание компонентов в закрытых сборниках передают на стадию 2 «Приготовление увлажнителя».

Стадия 2 «Приготовления увлажнителя»

В реактор загружают воду очищенную и спирт 96%, при комнатной температуре $(35 \pm 2) ^\circ \text{C}$. После чего в реактор загружают ГЭЛШМ и перемешивают в течение (15 ± 3) мин., затем загружают бентанит, перемешивают в течение (10 ± 2) мин. при температуре $(35 \pm 2) ^\circ \text{C}$. Процесс проводить в помещении "Помещение приготовления увлажнителя",

После получения положительных результатов анализа увлажнителя в реакторе передают на стадию 3 «Смешивание, влажная грануляция и сушка».

Стадия 3 «Смешивание, влажная грануляция и сушка»

Раствор увлажнителя передают из реактора с помощью сжатого воздуха в сборник и откачивается через вакуум от сборника в смеситель-гранулятор. Затем загружают декстрозы моногидрат, бентанит и кислоту аскорбиновую (витамин С), перемешивают в течение (20 ± 3) мин, при комнатной температуре $(20 \pm 2) ^\circ \text{C}$. После их перемешивания до однородности, начинается процесс увлажнения компонентов. Процесс увлажнения будет продолжаться в течение (20 ± 3) мин. Потом начинается процесс сушки таблеточной массы в этом же аппарате, в течение (20 ± 3) мин, при температуре $(45 \pm 2) ^\circ \text{C}$.

Таблеточную массу контролируют согласно СПЦ-XX-XXX.

После получения положительных результатов таблеточная масса,

выливается на сборник и передается на стадию 4 «Калибровка гранул».

Стадия 4 «Калибровка гранул»

Полученная таблеточная масса из стадии 3, загружается в калибратор. Процесс калибровки гранул проводится в течение (20 ± 3) мин, с размером отверстий калибратора 1-2 мм.

После получения положительных результатов гранулы, передаются через сборник на стадию 5 «Опудривание гранул».

Стадия 5 «Опудривание гранул»

Переданные гранулы из сборника загружаются через вакуум в смеситель, затем опудривают магний стеарат. Процесс опудривание гранул проводится в течение (20 ± 3) мин, с перемешиванием.

После получения положительных результатов процесса опудривание, передается через сборник на стадию «Таблетирование и обеспыливание».

Стадия 6 «Таблетирование и обеспыливание»

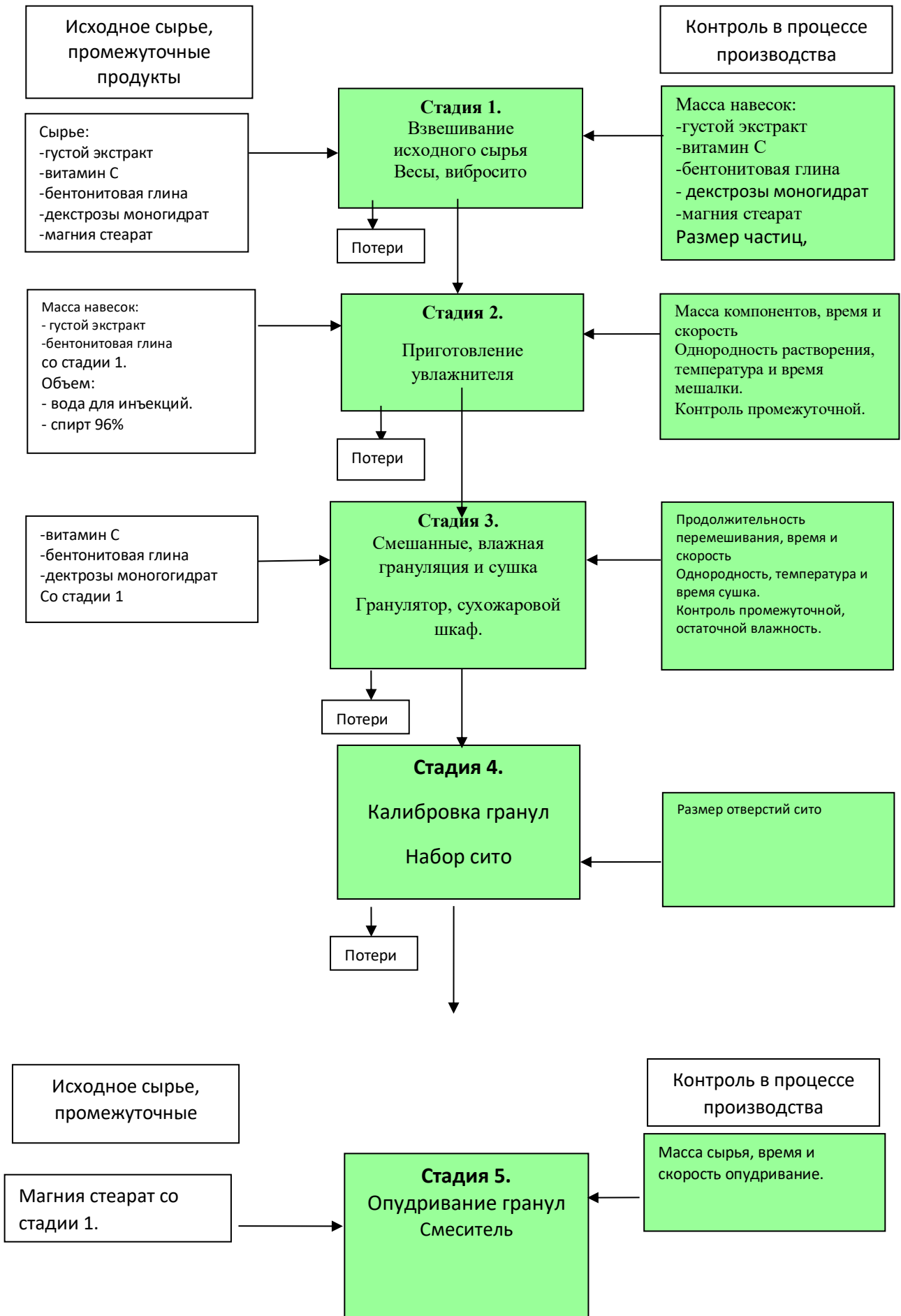
Переданные опудренные гранулы из сборника загружаются в таблеточный пресс. Процесс таблетирования проводится со скоростью 36000 таблеток/ч, и обеспыливается параллельно на месте.

После получения положительных результатов таблетки, передаются через сборник на стадию «Фасовка таблеток в блистер и/или контейнер».

Стадия 7 «Фасовка и упаковка таблеток»

Переданные готовые таблетки, из сборника загружаются в автомат для фасовки таблеток, затем расфасовываются по 25 таблетки в пластиковых контейнерны для твердых лекарственных форм. На контейнеры наклеивают этикетку на липкой основе. Пластиковые контейнеры в количестве 100 с соответствующим количеством инструкций по медицинскому применению складывают и упаковывают в картонные ящики. На ящик наклеивают упаковочный лист (этикетку групповую). Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90. Таким образом, нами была составлена технологическая блок-схема и аппаратурная схема получения таблеток, которая представлена на рисунке 4.6. и 4.7.

Технологическая схема производства таблеток



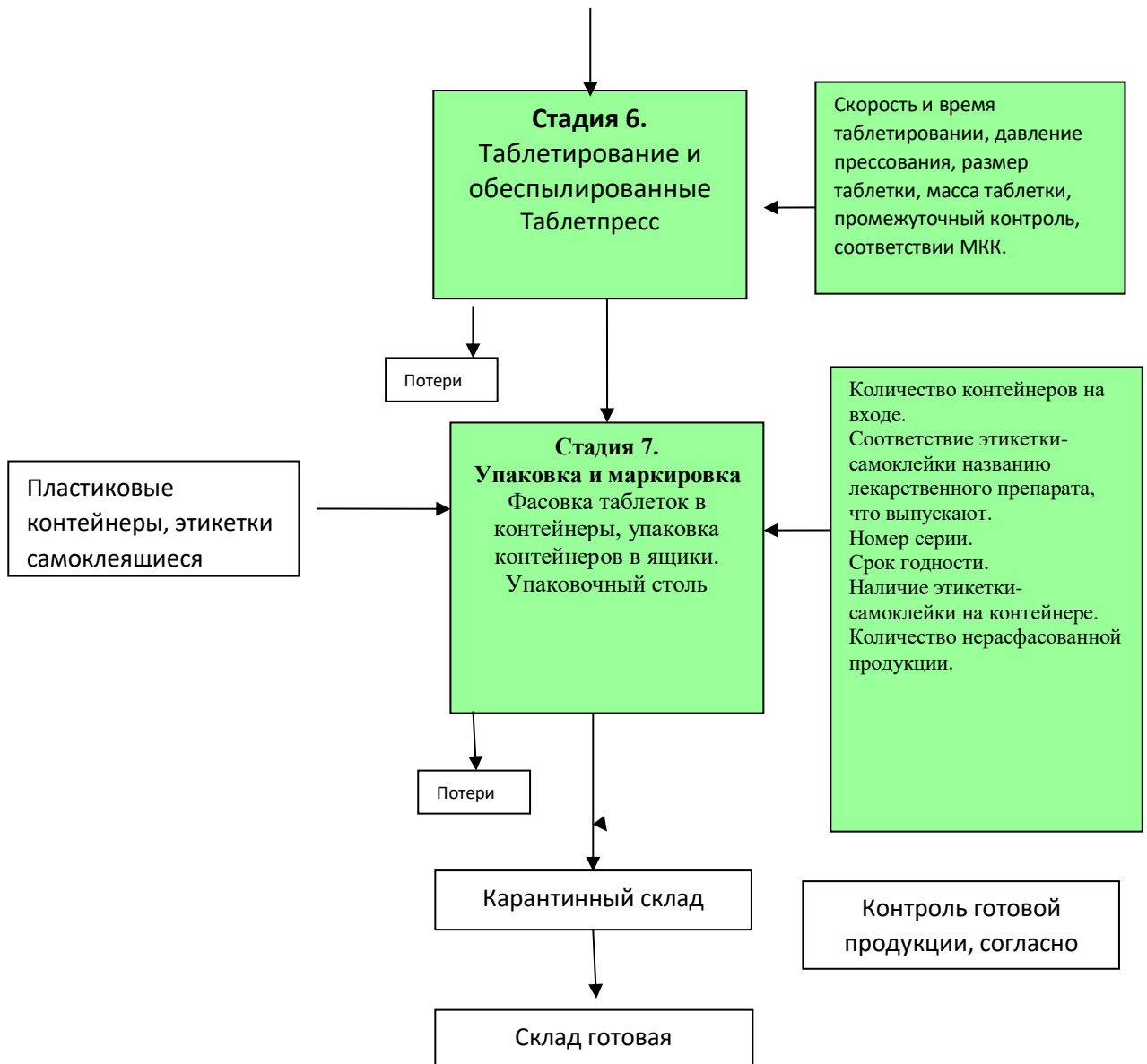


Рисунок 4.6. – Технологическая схема получения таблеток

Изучение стабильности таблеток в процессе хранения

Целью исследования стабильности является получение данных об изменениях с течением времени качества АФИ или ЛС под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как температура, влажность и свет, а также установления периодичности проведения повторных исследований АФИ или срока хранения ЛС, рекомендованных условий хранения.

Исследования для определения стабильности фармацевтических препаратов необходимо проводить в отношении лекарственной формы в первичном упаковочном материале, назначенной для употребления потребителем (при необходимости включая любую вторичную упаковку и этикетки для контейнеров).

Введение хорошей упаковки является основным способом предотвращения ухудшения свойств таблетированных фармацевтических средств в течение хранения. В результате выбора вида упаковки и упаковочных материалов осуществляется в каждом конкретном случае индивидуально, в зависимости от физико-химических свойств веществ, составляющих в состав таблеток.

Защита таблеток от внешних воздействия и от света является важным требованием к качеству упаковочных средства, атмосферной влажности, воздуха и микробного загрязнения. В последнее время таблетки упаковывают в разные упаковочные материалы: картон, металл, бумагу и стекло.

Наряду с классическими материалами обширно пользуются пленочные пакеты из полиэтилена, целлофана, полистирола, полипропилена, поливинилхлорида (ПВХ).

Наболее часто используемые считается упаковки из ПВХ, которые изготавливаются на основе комбинированных материалов методом термической сварки, существуют безкомиркова (ленточная) и ячеистая (блистерная).

Разработаны таблетки были исследованы на стабильность действующих веществ после их изготовления и в процессе хранения в течение 2 лет.

Таблетки с ГЭЛШМ были исследованы при хранении в двух видах упаковки при комнатной температуре (15-25) °С.

Были использованы следующие виды упаковок для таблеток:

- банка полимерная для упаковки лекарственных средств с контролем первого вскрытия (ТУ В 00481318.001-98);

- блистер на основе пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 27.4-3077669-001-200.

Количественное содержание определяли согласно методик, которые приведены в п. 2.3.4.

Для определения срока годности проведен анализ трех экспериментальных серий таблеток через каждые 6 месяцев хранения.

Результаты изучения стабильности таблеток из ГЭЛШМ приведены в таблицах 4.8-4.9.

Таблица 4.8. - Результаты изучения стабильности таблеток с ГЭЛШМ в блистерах

Номер серии	Дата анализа	Описание	Идентификация		Сер. масса, распад и др. требования	МБЧ	Количественный определения	Срок хранения	Выводы по хранению
			Флавоноиды	ТСХ					
Требования проекта МКК		Таблетки плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской желтовато-зеленого цвета, поверхность однородная	Препарат с р-ром железа (III) хлорида образует черную окраску. Цианидиновая реакция (появление розовой окраски)	На хр-мы должно проявляться пятна желто-коричневого цвета на уровне пятен ОФС кверцетин и апигенину	Должны соответствовать требованиям ГФ XIV.	Не более 1000 бактерий и не более 100 дрожжевых грибов (суммарно). Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa.	Не менее 0,1 мг /% в пересчете на кверцетин в одной таблетке		
110818	23.08.18	Соответствует.	Соответствует.	Соответствует.	Соответ.	Соответствует.	0,14	---	Годен
	20.11.18	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	3 мес	-/-
	24.02.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	6 мес	-/-
	17.05.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	9 мес	-/-
	22.08.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	1 год	-/-
	19.11.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	1г 3 м	-/-
	17.02.20	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	1г 6 м	-/-
120818	23.08.18	Соответствует.	Соответствует.	Соответствует.	Соответ.	Соответствует.	0,15	---	Годен
	20.11.18	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	3 мес	-/-
	24.02.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,15	6 мес	-/-
	17.05.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,15	9 мес	-/-
	22.08.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,15	1 год	-/-
	19.11.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,15	1г 3 м	-/-
	17.02.20	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,15	1г 6 м	-/-
140818	23.08.18	Соответствует.	Соответствует.	Соответствует.	Соответ.	Соответствует.	0,13	---	Годен
	20.11.18	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	3 мес	-/-
	24.02.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	6 мес	-/-
	17.05.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,12	9 мес	-/-
	22.08.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	1 год	-/-
	19.11.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,12	1г 3 м	-/-
	17.02.20	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	1г 6 м	-/-

Таблица 4.9. - Результаты изучения стабильности таблеток с ГЭЛШМ в банках полимерных

Номер серии	Дата анализа	Опис	Идентификация		Сер. масса, распад и др. требования	МБЧ	Количественный определения	Срок хранения	Выводы по хранению
			Флавоноиды	ТСХ			Флавоноиды		
Требования проекта МКК		Таблетки плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской желтовато-зеленого цвета, поверхность однородная	Препарат с р-ром железа (III) хлорида образует черную окраску. Цианидиновая реакция (появление розовой окраски)	На хр-мы должно проявляться пятна желто-коричневого цвета на уровне пятен ОФС кверцетин и апигенину	Должны соответствовать требованиям ГФ XIV.	Не более 1000 бактерий и не более 100 дрожжевых грибов (суммарно). Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa.	Не менее 0,1 мг /% в пересчете на кверцетин в одной таблетке		
110814	23.08.18	Соответствует.	Соответствует.	Соответствует.	Соответ.	Соответствует.	0,13	---	Годен
	20.11.18	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	3 мес	-/-
	24.02.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	6 мес	-/-
	17.05.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	9 мес	-/-
	22.08.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	1 год	-/-
	19.11.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	1г 3 м	-/-
	17.02.20	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	1г 6 м	-/-
120814	23.08.18	Соответствует.	Соответствует.	Соответствует.	Соответ.	Соответствует.	0,14	---	Годен
	20.11.18	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	3 мес	-/-
	24.02.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,15	6 мес	-/-
	17.05.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	9 мес	-/-
	22.08.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	1 год	-/-
	19.11.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	1г 3 м	-/-
	17.02.20	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,12	1г 6 м	-/-
140814	23.08.18	Соответствует.	Соответствует.	Соответствует.	Соответ.	Соответствует.	0,13	---	Годен
	20.11.18	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	3 мес	-/-
	24.02.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	6 мес	-/-
	17.05.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	9 мес	-/-
	22.08.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,13	1 год	-/-
	19.11.19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	1г 3 м	-/-
	17.02.20	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0,14	1г 6 м	-/-

4.6 Изучение фармакологической активности разработанных таблеток с ГЭЛШМ

Современное общество стремится гуманизировать научные исследования, поощряет уменьшение количества животных, используемых в экспериментах, и применение альтернативных методов. Но использование традиционных экспериментов на животных составляет значительную часть исследований в фармакологии. Эти испытания проводятся с учетом этических и морально-правовых принципов, которые гарантируют защиту интересов субъектов исследования, то есть обеспечение гуманного обращения с экспериментальными животными и их рациональное использование с научной и учебной целью. Документы, регламентирующие использование лабораторных животных, действуют на разных уровнях. К международным документам относятся Международные рекомендации по биомедицинским исследованиям с использованием животных, утвержденные Всемирной организацией здравоохранения в 1984 г., Европейская конвенция по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. В сентябре 2010 г. Европейским парламентом была принята Директива № 2010/63/ЕС о защите животных, используемых в научных целях.

Доклинические исследования фармацевтических средств проводятся по последующим отраслям:

- установление фармакологической эффективности препарата;
- изучение фармакокинетики: абсорбция, распределение, метаболизм, выведение
- токсикологические исследования: определение наличия потенциального риска при применении человеком.

Доклиническое изучение фармакологических свойств лекарственного средства должен доказать его эффективность учитывая предложенное использование человеком.

Исследование рекомендуется планировать таким образом, чтобы обеспечить как можно быстрый, надежный и экономичный переход от

доклинического изучения к клиническим испытаниям и внедрения его в медицинскую практику. Одновременно для адекватной оценки рисков использования нового лекарственного средства в отношении организма человека рекомендуется разработать надлежащую стратегию доклинических исследований, которая бы, насколько это возможно, учитывала необходимость соблюдения принципа максимального ограничения рисков от самого начала применения у человека, относительно каждой фазы клинических испытаний, а также во время терапевтического использования.

Разработка лекарственного средства является поэтапным процессом, который включает получение данных по его безопасности и оценку эффективности препарата на животных и людях. Задачи доклинической оценки безопасности обычно включают характеристику токсического воздействия на органы-мишени, дозозависимость, взаимосвязь с экспозицией и, при необходимости, потенциал возвратности действия. Эти данные используются для установления безопасной стартовой (начальной) дозы, диапазона доз для клинических испытаний, а также определения параметров клинического мониторинга потенциальных побочных эффектов. Несмотря на то, что в начале клинических испытаний доклинические исследования безопасности, как правило, ограничены, однако они должны быть достаточными для установления потенциального негативного воздействия, которое может возникать при проведении клинических испытаний.

Исследование биологической безвредности и специфической активности таблеток проводили на базе лаборатории фармакологии Института химии им. В. И. Никитина НАН РТ, под руководством профессора Рахимова Исматулло Фатхуллоевича.

Исследования, в которых использовались животные, проводились соответствии с Международными требованиями о гуманном отношении к животным и выполнением требований Директивы 86/609/ЕЕС о вопросах защиты животных. Животные находились в условиях вивария с соблюдением требований санитарно-гигиенических норм на стандартном рационе, то есть

получали пищу и воду в свободном доступе.

4.6.1 Изучение острой токсичности

Одной из самых главных характеристик таблеток, которые предлагаются наряду с высокой фармакологической активностью, является их безопасность. Поэтому, в первую очередь, была изучена острая токсичность таблеток. С целью определения ЛД₅₀ и воспроизведения клиники острого отравления, острую токсичность изучали согласно методических рекомендаций ГЭЦ МЗ Украины.

Исследования острой токсичности проводили на белых беспородных половозрелых крысах самцах и самках массой 170-190 г. Все животные были разделены на группы по шесть голов в каждой. Животные прошли акклиматизацию в условиях комнаты для проведения испытаний в течение 7 суток.

Острую токсичность определяли в условиях однократного внутрижелудочного введения в соответствии с «Общих этических принципов экспериментов на животных» (2001) измельченных таблеток в виде водной суспензии. Значение доз выбирали согласно методическим рекомендациям ГЭЦ МОЗ Украины. Согласно им, лимитирующим показателем при определении острой токсичности была максимальная доза четвертого класса токсичности (малотоксичные вещества) – 5000 мг/кг, если при этом не наблюдалось гибели животных, то введение большей дозы, как правило, было нецелесообразным. Учитывая вышеизложенное, для проведения исследования была выбрана доза таблеток с ГЭЛШМ 5000 мг/кг. Одноразово животные получали физиологически допустимый объем препарата. Контрольной группе животных накормили стандартный питание. Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток. Степень токсичности препарата оценивали по изменению общего состояния животных, летальностью и влиянием на динамику массы тела животных.

Во время периода исследования (14 дней) животные были аккуратными, активны, имели положительный аппетит, хорошо реагировали на звуковые и

световые раздражители, процессы мочеиспускания и дефекации протекали нормально, судорог и нарушений дыхания или каких-либо других проявлений токсического воздействия не наблюдалось. Исследование динамики массы тела животных на протяжении эксперимента свидетельствует об отсутствии токсического влияния препарата на процессы роста животных.

Итак, согласно общепринятой классификации токсичности веществ таблетки с ГЭЛШМ можно отнести к классу малотоксичных веществ (IV класс токсичности, $LD_{50} > 5000$ мг/кг, внутрижелудочного введение), то есть к практически не токсичным соединениям.

Это дало нам возможность продолжить изучение биологической активности таблеток с ГЭЛШМ.

4.6.2 Изучение противовоспалительной активности

Противовоспалительную активность исследовали на модели «острый формалиновый отёк лапы» на 35 белых мышах обоего пола массой 170-190 г. Экспериментальных животных содержали в виварии (при обычном освещении; комнатной температуре; влажности воздуха 40-50 %) с применением рациона (ГОСТ Р 50258-92). Экспериментировали в соответствии с требованиями GLP для доклинических исследований в Российской Федерации, а еще с международными требованиями и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в процессе изучения (1986). Перед началом исследования животные были помещены в карантин на 10-14 дней.

Острый воспалительный отек проводили путем субплантационным введением (под подошвенный апоневроз) 0,1 мл 1,5% водного раствора формалина в правую заднюю ногу мыши. Выраженность отека рассматривали методом измерения толщины лапы экспериментальной мышью с помощью инженерного штангенциркуля Vorel 15240 (Польша) до и через 2, 4, 6 ч, а также в динамике через 24 и 48 ч впоследствии вступления формалина. Результаты противовоспалительной активности изучаемых таблеток ГЭЛШМ выражали в % содержания.

Перед применением изучаемых таблеток ГЭЛШМ разводили в

очищенной воде и вводили внутривентрикулярно в дозе 25, 50, 100 мг/кг.

Экспериментальные животные были разделены на 5 групп (по 7 мышей в каждой): 1) мыши, получавшие внутривентрикулярно раствор с таблеткой в дозе 25 мг/кг до введения формалина; 2) мыши, получавшие внутривентрикулярно раствор с таблеткой в дозе 50 мг/кг до введения формалина; 3) мыши, получавшие внутривентрикулярно раствор с таблеткой в дозе 100 мг/кг до введения формалина; 4) мыши, получавшие внутривентрикулярно раствор с таблеток Шалфей до введения формалина; 5) мыши контрольной группы, получавшие внутривентрикулярно водой очищенной.

Были обработаны результаты статистики противовоспалительного исследования с помощью программе Microsoft Office Excel 2016, для использования оценки параметра t-критерий Стьюдента

В результате исследования установлено, что при субплантарном применении 0,1 мл 1,5% раствора формалина у экспериментальных животных развивается воплощенный отек лапы, о чем свидетельствует значительное расширение ее объема. Замечено, что наибольший отек лапы развился через 4 часа после вступления раствора формалина, в то время как размер лапы у экспериментальных мышей контрольной группы увеличился в среднем на 52,1 % ($P < 0,05$). После введения формалина через 48 часов достоверных различий в выраженности отека между экспериментальной и контрольной группами не наблюдалось.

Внутривентрикулярное введение исследуемых таблеток с ГЭЛШМ и препарат сравнения Шалфей (рисунка 4.8. и таблице 4.10.) оказывали влияние на развитие формалинового воспаления, регистрируемого по величине формирующегося отека лапы.

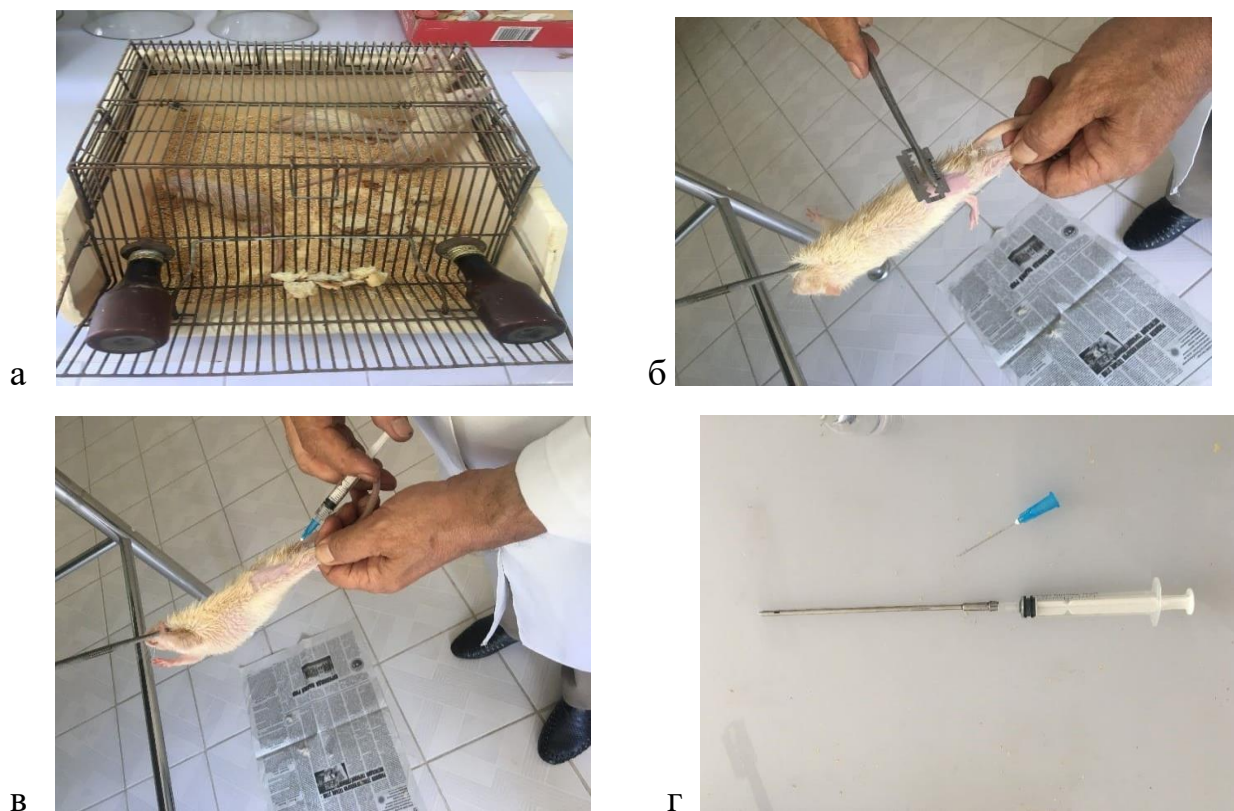


Рисунок 4.8. – Процесс эксперимента противовоспалительной активности таблеток ГЭЛШМ

а – животные используемых для эксперимента; б и в – процесс подготовки мышей для анализа; г – зонд.

Таблица 4.10. - Исследования противовоспалительной активности таблеток ГЭЛШМ

Серия опыта	Толщина лапы у подопытных мышей до и после введения формалина, мм					
	До опыта	2 часа	4 часа	6 часов	24 часа	48 часов
Вода очищенная	3,41±0,07	4,92±0,20*	4,85±0,08*	4,53±0,03*	4,45±0,03*	4,33±0,05*
Таблеток с ГЭЛШМ 25 мг/кг	3,49±0,05	4,68±0,14*	4,49±0,11*	4,21±0,12*	4,02±0,17*	3,69±0,14
Таблеток с ГЭЛШМ 50 мг/кг	3,49±0,05	4,50±0,12*	4,33±0,13*	4,08±0,11*	3,86±0,10*	3,66±0,13
Таблеток с ГЭЛШМ 100 мг/кг	3,49±0,05	4,44±0,16*	4,24±0,14*	4,01±0,14*	3,81±0,11*	3,64±0,16
Шалфей	3,47±0,15	4,49±0,12*	4,52±0,10*	4,38±0,10*	4,13±0,17*	3,96±0,18*

Примечание: *р статистически значимые различия показателей при сравнении с таковыми в

контроле (до опыта) ($p < 0,05$)

Как видно из таблица 4.10, что активность исследуемых растворов ингибировать формалиновое воспаление, увеличивалась в ряду таблеток с ГЭЛШМ 25 мг/кг < таблеток с ГЭЛШМ 50 мг/кг < таблеток с ГЭЛШМ 100 мг/кг > препарат сравнения таблеток «Шалфей». При этом важно уточнить, что отличие между активностями таблеток с ГЭЛШМ 50 мг/кг и таблеток с ГЭЛШМ 100 мг/кг не велика, поэтому целесообразно в качестве оптимальной концентрации предположить 50 мг/кг. Таблеток с ГЭЛШМ во время эксперимента проявил противовоспалительную активность – 27,82% (через 2 часа), 34,44% (через 4 часа) после применения раствора формалина. Противовоспалительная активность таблетки с ГЭЛШМ не уступал активности препарата сравнения Шалфей и превышала ее через 2 часа после применения раствора формалина.

На рисунке 4.8, представлены результативные данные противовоспалительной активности таблеток ГЭЛШМ на модели "формалинового" отека лапы экспериментальных животных в процессе динамики исследования.

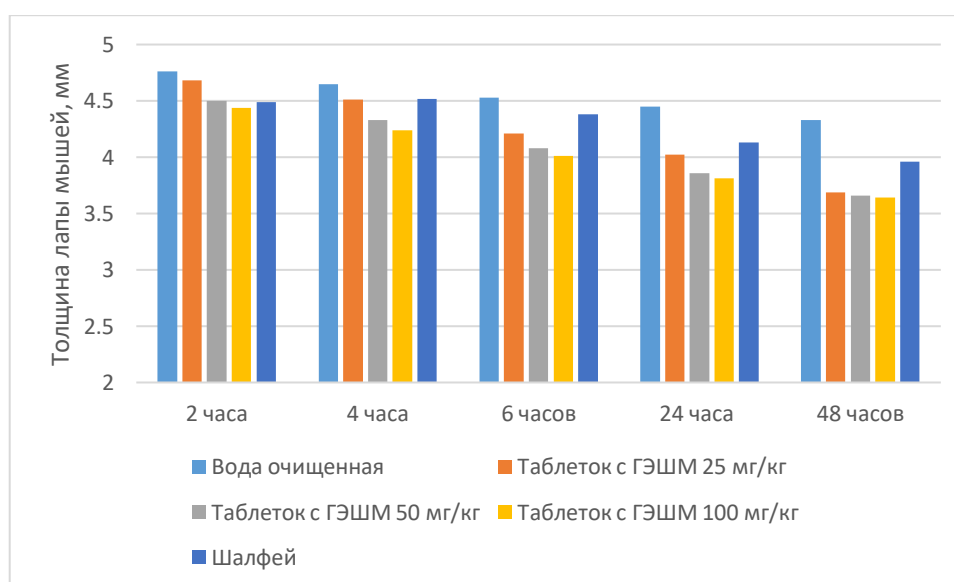


Рисунок 4.9. - Влияние таблеток с ГЛЭШМ и Шалфей на выраженность формалинового отека крыс в течение 2, 4, 6, 24 и 48 часов

Как видно из рисунка 4.9, проведенное исследование показало, что

таблетки с ГЭЛШМ имеют противовоспалительный действия, который был отмечен через 2, 4, 6 ч после начала эксперимента, а также через 24 ч после введения раствора формалина и превышает силу эффекта и скорость его развития в препарате сравнения таблеток-Шалфей.

Введение вещества таблеток ГЭЛШМ опытными животными снижало увеличение объема отека на 27% ($p < 0,05$) по сравнению с экспериментальной мышью контрольной группы. Препарат сравнения таблеток-Шалфей также препятствовал развитию воспалительной действию, снижая нарастание отека на 21% ($P < 0,05$), что в среднем в 1,3 раза ($P < 0,05$) меньше, чем в группе экспериментальных мышей, принимавших таблетки с ГЭЛШМ.

Таким образом, итоги экспериментального изучения рекомендовали, что таблеток с ГЭЛШМ, обладает противовоспалительной активностью.

Обсуждение результатов

Проведенный обзор литературы показывает, что флора Таджикистана включает в себя около 5000 видов высших растений и наиболее перспективными является растения рода шалфея. В результате анализа по химическому составу растений рода шалфея была определено, огромного числа химических соединений, обладающих широкий ассортимент биологически активных веществ. Основным химическим состав рода шалфея является: эфирного масла (камфора, цинеол, D- α -пинен, α - и β -туйон, D-борнеол.), флаваноиды, дубильные вещества, кумарины и витамины. Все виды шалфея обладают дезинфицирующим, отхаркивающим, ранозаживляющим, противовоспалительным, антисептическим, кровоостанавливающим действиям. Наиболее распространёнными лекарственными формами растение рода шалфея являются листья шалфея, сиропы, леденцы для рассасывания, таблетки и спреи. Все лекарственные формы шалфея используются для лечения заболеваний ротовой полости и верхних дыхательных путей.

Выше приведённые литературные данные шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, они свидетельствуют о перспективах исследований по разработку новых отечественных препаратов противовоспалительного действия на его основе.

Избран методологию исследований по созданию густого экстракта и таблеток на их основе, который необходим для разработки оптимальной состава, рациональной технологии препаратов и контроля и гарантии их качества.

Приведены сведения об объектах, приборы, реактивы, вспомогательные вещества, методы и методики исследований, которые наиболее полно отражают суть и характер проведенной диссертационной работы.

Проведены фитохимические исследования по идентификации и определению количественного содержания основных групп БАВ в листья шалфея мускатного.

Исследованы и определены основные числовые и технологические

показатели листьев шалфея мускатного, которые необходимы при разработке оптимальных технологий получения густого экстракта, которые будут заложены в основу технологических регламента листьев шалфея мускатного экстракт густой.

Как экстрагент для листьев шалфея мускатного выбран этанол 50 % (об/об).

Исследованы оптимальные условия получения густого экстракта листьев шалфея мускатного, которые заключались в выпаривании под вакуумом 0,8 кгс/см² при температуре 35-40 °С.

Разработана технологическая схема получения густого экстракта листьев шалфея мускатного.

На основании фармакотехнологических исследований выбран оптимальный увлажнитель и вспомогательные вещества при производстве таблеток с содержанием густого экстракта листьев шалфея мускатного.

Установлено, что на технологические показатели ГЭЛШМ и его смеси со вспомогательными веществами значительно влияет влагосодержание. Определено оптимальное содержание влаги - не более 3 %, при этом производимые таблетки имеют оптимальное качество.

На основе использованного метода влажной грануляции для получения таблеток была разработана технологическая схема производства таблеток с комбинированным раствором увлажнителя, включающей бентонита.

На основании проведенного физико-химического и фармако-технологического исследования установили, что показатели качества полученные таблетки входят в нормы регламентируемых ГФ и можно рекомендовать для стандартизации нового лекарственного препарата.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Проанализированы и обобщены данные литературы по ботанической характеристике, распространению, химическому составу и применения в медицине растения рода шалфея и листьев шалфея мускатного, требования ГФ, ГФУ и ведущих фармакопей мира по вопросам анализа и стандартизации ЛРС, подходы к выбору БАВ для оценки их содержания в цепочке ЛРС - экстракт – ГЛС [1-А, 2-А, 5-А, 9-А].

2. Проведено исследование ассортимента фармацевтического рынка противовоспалительных и антимикробных лекарственных препаратов на основе растения рода шалфея, их растительных экстрактов, обоснована целесообразность разработки таблеток с ГЭЛШМ [4-А, 9-А].

3. Определены анатом–диагностические характеристики в листьях шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане. Проведено фитохимические исследования по идентификации и определению основных групп БАВ в листьях шалфея мускатного. Исследованы и определены основные числовые и технологические параметры литья шалфея мускатного, которые необходимы при разработке оптимальных технологий получения густого экстракта. Как экстрагент для листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане выбрана этанол 50% (об / об) [1-А, 2-А, 5-А, 6-А, 12-А].

4. Обоснована методология создания таблеток на основе густого экстракта листьев шалфея мускатного, включающая такие основные этапы исследования как маркетинговые, разработки подходы к созданию рациональной таблеточной формы, фармако-технологические, физико-химические и фармакологические [6 – А, 7-А, 8-А, 10-А, 11-А].

5. Разработаны и обоснованы состав и технология таблеток противовоспалительного действия с содержанием густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, в который входят: густой экстракт листьев шалфея мускатного 0,025 г (3,125%); кислота аскорбиновая 0,025 г (3,125); бентанитовая глина 0,142 г (17,75%); декстрозы

моногидрат 0,6 г (75%); манья стеарат 0,008 г (1,0%) [6 – А, 7-А, 8-А, 10-А, 11-А].

6. Проведено исследование по выбору основных показателей качества разработанных лекарственных средств, а также методов их контроля качество. Разработаны проекты технологического регламента и ФС ЛС, апробированы в промышленных условиях ООО «АПИТЕК-А» и ООО «GRAND VET SERVIS». Установлено выраженное противовоспалительное активность таблеток с ГЭЛШМ, не уступал активности препарата сравнения Шалфей и превышала на 21% ($P < 0,05$), что в среднем в 1,3 раза ($P < 0,05$) больше. Полученные результаты позволили рекомендовать разработанные таблетки как эффективное средство с противовоспалительными действиями [7-А, 8-А, 10-А, 11-А, 13-А].

7. Впервые осуществлена фармацевтическая разработка научно обоснованного состава, технологии получения таблеток противовоспалительного действия на основе ГЭЛШМ, как АФИ и методов стандартизации экстракта и таблеток [1–А, 3-А]. Научные данные диссертационной работы внедрены в учебный процесс ряда вузов фармацевтического и медицинского профиля Таджикистана и стран СНГ.

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанная твердая лекарственная форма с ГЭЛШМ может быть зарегистрирована как лекарственный препарат, а разработанная технология таблеток ГЭЛШМ может представлять интерес для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья. Разработанные методики могут быть использованы в лабораториях для обнаружения и количественного определения БАВ в растительном сырье листьев шалфея мускатного и лекарственных препаратов из этого ЛРС [14-А, 15-А].

Список литературы

Список использованных источников

1. Азонзод, Ч.А. Рустаниёи шифої ва ғизої (Асосёи фармаконутрисиология). / Ч.А. Азонзод. - Д.: Адиб, 2010. – 214с.
2. Алексеева, М.А. Исследование биологически активных флавоноидных компонентов хмеля обыкновенного *Humulus lupulus*: дис. ... кандидата фармацевт. наук; 15.00.02/М.А. Алексеева. – ГУ НИИ питания РАМН. – М., 2005. – 104 с.
3. Антимикробные свойства сухих экстрактов из сырья видов рода *Veronica L.* / О. Н. Немерешина, Н. Ф. Гусев, А. В. Филиппова, М. В. Сычева. *Успехи современного естествознания*. 2012. № 8. С. 54 – 58.
4. Андрійчук Я.Р., Давтян Л.Л. Вивчення стабільності жувальних таблеток з екстрактом вівса та кверцетином у процесі зберігання. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 20–23.
5. Алпенидзе, Д.Н. Современные подходы к терапии ОРВИ у взрослых: результаты клинического исследования назального спрея интерферона α . / Д.Н. Алпенидзе, М.В. Борзанова, М.В. Романова, Е.В. Черняева //Электронный ресурс. [http: genferon.ru/images/Sovremennye-podhody-k-terapii-ORVI-u-vzroslyh.pdf](http://genferon.ru/images/Sovremennye-podhody-k-terapii-ORVI-u-vzroslyh.pdf)].
6. Аптека – [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: https://apteka.ru/catalog/shalfei-bsahara-n20-tabl-drassasyvaniya_144446/
7. Бабій І. Л., Платонова О. М., Величко В. І. Особливості муколітичної терапії в комплексному лікуванні дітей з бронхообструктивним синдромом. *Одеський медичний журнал*. 2006. № 6. С. 78-82.
8. Банадига Н. В. Вибір препарату для лікування кашлю у дітей: доцільність, ефективність, безпечність, комплаєнс. *Современная педиатрия*. 2015. № 65. С. 44-49.
9. Баранова, І. І. Вивчення основних технологічних параметрів порошку бодяги звичайної (*Spongilla lacustris L.*) / І. І. Баранова, Є. В. Гладух, Ю. С. Целюба // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та

практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 1. – С. 11–13.

10. Бейсенбаев, А.А. Токсическое и местно-раздражающее свойства эфирного масла полыни цитварной / Бейсенбаев, А.А. Узбеков, В.А. Рахманов, К.Д. и др. // Фарм Бюллетень. - 2001. - №5. – С. 18-19.

11. Беалаев, Т.А. Технология Галенофиллипта – нового противомикробного препарата, содержащего эуглобали и феофитианы меди / Т.А. Беалаев, Б.Л. Молдавер // Здоровье – основа человеческого потенциала – проблемы и пути решения. – 2010. - №1. – С.396–406.

12. Богоявленский А.П., Алексюк П.Г., Турмагамбетова А.С., Березин В.Э. Актуальные проблемы стандартизации фитопрепаратов и растительного сырья для их производства // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6 (5). – С. 1184-1187.

13. Бойко, М. М. Вивчення кінетики поглинання екстрагенту під час процесу екстрагування з лікарської рослинної сировини / М. М. Бойко, О. І. Зайцев // Вісник фармації. – 2008. – № 2 (54). – С. 17–20.

14. Боймуродов Дж.С., Эргашева Г.Н. Морфологическая характеристика видов рода *inula* l. Южного склона гиссарского хребта, таджикистан // Наука и инновация - 2018. - №1. -С 235-239.

15. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере : для профессионалов / В. Боровиков. – 2–е изд. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.

16. Бузолева Л. С. Биофазные бентонитовые среды для диагностики кишечных инфекций: автореф.... кандидата биологических наук. - Владивосток, 1990. —27с. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Розробка технології одержання таблеток на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. № 1. -С. 32-36.

17. Васильев А.С., Калинкина Г.И., Тихонов В.Н. Лекарственные средства растительного происхождения. Справочное пособие. – Томск: СГМУ, 2006. – 122 с.

18. Вичканова, С.А. Новые аспекты применения эвкалимина. /С.А.

Вичканова//Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – №1 – С. 214-220.

19. Гавашелишвили, Лали Васильевна. Разработка состава и технологии лингвальных таблеток, содержащих хлорофиллипт экстракт густой и чабреца экстракт жидкий : диссертация ... кандидата фармацевтических наук : 14.04.01 / Гавашелишвили Лали Васильевна; [Место защиты: ГОУВПО "Пятигорская государственная фармацевтическая академия"]. - Пятигорск, 2011. - 122с.

20. Гарник, Т.П. Фитозасоби та аромати для здоров'я та краси. /Т.П. Гарник, Л.Г. Дудченко, І.А. Оверченко, А.Б. Пилипчук, В.О. Петріщева, К.В. Гарник, І.В. Білоусова //Scientific Journal Science Rise. – 2015. – №11/4(16). – С 37-45.

21. Георгиевский, В. П. Физико–химические и аналитические характеристики флавоноидных соединений / В. П. Георгиевский, А. И. Рыбаченко, А. Л. Козаков. – Ростов : Изд–во Ростовского ун–та, 1988. –131с.

22. Георгиевский, В. П. Физико–химические методы анализа биологически активных веществ растительного происхождения / В. П. Георгиевский, Н. А. Казаринов, М. О. Каррыев. – Ашхабад : Илым, 1976. – 240 с.

23. Гринчук, О.Н. Эффективность системной антибактериальной терапии у больных хроническим тонзиллитом стрептококковой этиологии. /О.Н. Гринчук//Российская оториноларингология. – 2011. – №1. –С. 50 – 56.

24. Гладух Є. В., Омельченко П. С. Розробка технології та методів аналізу таблеток з густим екстрактом собачої кропиви. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2015. № 11 (11). С. 56–58.

25. Государственная фармакопея XIII. ФС.2.5.0051.15. *Salviae officinalis folia*. Взамен ГФ XI, вып. 2, - С. 254

26. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. М: 2015. Федеральная электронная медицинская библиотека. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 25.09.2018).

27. Государственная фармакопея Украины I издание. ФС. *Salviae*

officinalis folium. –С. 360-361.

28. Государственная фармакопея XI, «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье». С. 295-296.

29. Григорчук, О. Ю. Вплив режимів екстракції на вихід діючих речовин шишок хмелю / О. Ю. Григорчук, О. І. Тихонов, Т. А. Грошовий // Вісник фармації. – 2002. – № 3. – С. 47–50.

30. Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І., Вронська Л.В., Гуреева С.М. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. 368с.

31. Губанова, Е. А. Качественный анализ фенольных соединений надземной части шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.) / Е.А. Губанова, О.И. // Вопр. Биол., мед. и фармац. Химии. – 2010. - №3. – С. 42-44.

32. Губанова, Е. А. Фармокогностическое изучение травы шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.) : диссертация ... кандидата фармацевтических наук : 14.04.02 / Губанова Елена Анатольевна; [Место защиты: ГОУВПО "Пятигорская государственная фармацевтическая академия"]. - Пятигорск, 2010. - 142 с.

33. Дарзулі Н.П., Грошовий Т.А., Соколова К.В., Подплетня О.А. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас при розробці технології таблеток екстракту грушанки круглолистої. / Фармацевтичний часопис. 2018. № 2. С. 32–40.

34. Дарзулі Н.П., Грошовий Т.А., Вронська Л.В., Покришко О.В., Соколова К.В., Подплетня О.А., Залигіна Є.В. Спосіб одержання рослинної субстанції з діуретичною та антимікробною активністю: пат. 125676 України: МПК А61К 36/45, № и 201710031; заявл. 17.10.2017; опубл. 25.05.2018, Бюл. №10.

35. Демина Н.Б., Анурова М.Н., Асфура Т. Разработка рецептуры и технологии таблеток с экстрактом босвеллии.// Разработка и регистрация лекарственных средств.- 2013. № 3 (4) –С. 12–20.

36. Дербенцева, Н. А. Антибиотики из лекарственных растений – зверобоя и шалфея / Н. А. Дербенцева // Материалы Всесоюзной научной конференции по фармакологическому и клиническому изучению лекарственных препаратов из растений. – М.: ВИЛАР, 1972. – С. 246 – 247.
37. Державна фармакопея України / ДП Науково–експертний фармакопейний центр. – 1–е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
38. Державна фармакопея України / ДП Науково–експертний фармакопейний центр. – 1–е вид., 2 допов. – Х. : Держ. п–во «Науково–експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
39. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
40. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2–е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
41. Державна фармакопея України : введ. в дію з 1 квіт. 2004 р. / Держ. служба лікар. засобів і виробів мед. призначення. – Харків, 2004. – Допов. 1. – 494 с.
42. Державна Фармакопея України. Допов. 2 : введ. в дію з 1 лют. 2008 р. наказом М-ва охорони здоров'я України від 29 січ. 2008 р. № 33 / Держ. служба лікар. засобів і виробів мед. призначення. – 1-е вид. – Харків, 2008. – 617 с.
43. Добреля Н. В. Розвиток європейського законодавства в сфері використання тварин у наукових експериментах / Н. В. Добреля, Є. В. Стрелков, Т. А. Бухтіарова // Фармакологія та лікар. токсикологія. – 2014. – № 2. – С. 88–91.
44. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод рек. / за ред. чл.–кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Здоров'я, 2002. – С. 79–95, 292–306.

45. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендація. / За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001. 528 с.

46. Дячок В. В., Ятчишин Ю. Й. Про коефіцієнт дифузії при екстрагуванні рослинної сировини. Вопросы химии и химической технологии. 2013. № 1. С. 47-49.

47. Европейская конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». – 1986 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.lawmix.ru/abro.php?id=11036> (дата обращения: 16.10.2019).

48. Европейская фармакопея VII издание. ФС. *Salviae officinalis folium*. 1230 с.

49. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів / В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, О.В. Максимов, І.М. Трахтенберг ; за ред. чл.–кор. АМН України О.В. Стефанова. К. : Авіцена. 2001. С. 74–97.

50. Сфімова С. В., Мацюра О. І. Симптом кашлю в практиці лікаря-педіатра: сучасні аспекти вибору муколітичної терапії. Современная педиатрия. 2015. № 66. С. 48-51.

51. Загайко А. Л., Кухтенко О. С., Галузінська Л. В. Антиексудативна дія рослинного екстракту «Веностен». *Клінічна фармація*. 2018. № 4 (22). С. 40-45.

52. Зупанець І А. Клінічна фармація (фармацевтична опіка) : підручн. для студ. вищ. мед. (фар мац.) навч. закл. / І.А. Зупанець, В.П. Черних, Т.С. Сахарова[та ін].; за ред. В.П. Черних, І.А.Зупанця. – Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2011. – 704 с. Ковальова А.М. Фенольні сполуки коренів буркуну лікарського/ А.М. Ковальова [та ін.] // Вісник фармації. – 2010. –№4, - с. 59-61.

53. Изучение состава биологически активных веществ сухих экстрактов эхинацеи узколистной и шалфея лекарственного/В.М. Косман [и др.] //Химия растительного сырья. – 2012. – № 1. – С. 153– 160.

54. Изучение состава эфирного масла *Salvia sclarea* (Lamiaceae) и

продуктов его переработки: использование мацерационного способа получения липофильных веществ/Д. Ф. Шепель, В. П. Посторонка, Ф. Г. Шепель, Ф. З. Макаев// Растительные ресурсы. – 2009. – том 45. – вып. 2 – С. 137 – 141.

55. Кабишев, К. Э. Определение экстрактивных веществ в ЛРС при различной технологии получения экстрактов / К. Э. Кабишев, Е. И. Саканян, Б. Я. Молдаев // Хим.–фармац. журн. – 2002. – № 5. – С. 34–37.

56. Калышбаева, Г.Б. Исследование биологически активных веществ в видах рода шалфея (*Salvia L., Lamiaceae*) в условиях Южно-Казахстанской области / Г.Б. Кылышбаева, Г.Т. Бозшатаева, Г.С. Оспанова//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. –№ 10-1. – С. 76 – 77.

57. Косман, В.М. Изучение состава биологически активных веществ сухих экстрактов эхинацеи узколистной и шалфея лекарственного. /В.М. Косман, О.Н. Пожарицкая, А.Н. Шиков, В.Г. Макаров //Химия растительного сырья. –2012. – №1. – С. 153-160.

58. Клінічна фітотерапія / під ред. І. С. Чекмана. Київ : А.С.К., 2003. 552с.

59. Корсун, В.Ф. Препараты эхинацеи в клинической практике. /В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун //Врач. – 2008. – №2. – С. 71-73.

60. Коваль, В. М. Визначення екстракту ехінацеї у таблетках цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї пурпурової / В. М. Коваль, Л. В. Вронська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 83–87.

61. Коренская, И. М. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье, содержащие флавоноиды, кумарины, хромоны : учеб.–метод. пособие для студентов фармацевтического фак. / И. М. Коренская. – Воронеж : Издательско–полиграфический центр ВГУ, 2007. – 81 с.

62. Кухтенко А. С., Гладух Е. В. Исследование технологических параметров получения настойки бронхолитического действия. Вестник ЮКМА «Хабаршысы». 2017. Т. 4 (77). С. 82–86.

63. Кухтенко О. С., Назаркіна В. М., Гладух Є. В. Фармакоекономічна оцінка доступності лікарських засобів для лікування захворювань дихальних шляхів. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 3. С. 105–111.
64. Кухтенко О. С., Назаркіна В. М., Гладух Є. В. Фармакоекономічна оцінка доступності лікарських засобів для лікування захворювань дихальних шляхів. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1. С. 105–111.
65. Кухтенко О. С., Симонян Л. С., Гладух Є. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні кардіологічних захворювань. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2. С. 219–223.
66. Кьосев, П. А. *Химия биологически активных растений*. / П.А. Кьосев. –М. ЭКСМО-Пресс, 2000. – С.832-833.
67. Латыпова Г.М. Вопросы стандартизации листьев первоцвета весеннего/Г.М. Латыпова // *Вестник ОГУ* 2009, - № 6, - с. 195 – 197.
68. *Лекарственное растительное сырье и фитопрепараты: Пособие с фармакогнозии с основами биохимии лекарственных растений*. Х.: Изд-во нфау; Золотые страницы, 2001.- 241с.
69. Лікарські засоби. Випробовування стабільності : настанова 42–3.3: К. : МОРИОН. 2004. 68 с. URL:[http:// www.zakon.rada.gov.ua](http://www.zakon.rada.gov.ua).
70. Макарова Алёна Сергеевна. Совершенствование методов стандартизации и разработка антимикробных препаратов эвкалипта прутовидного, шалфея лекарственного и зверобоя продырявленного 159 с.
71. Максимов В.А., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Опыт применения растительных препаратов в комплексном лечении хронической инфекции верхних мочевыводящих путей у пациентов, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию. *Урология*. 2011. № 3. С. 6–9.
72. Малый патент на изобретение ТЈ 1063 Республика Таджикистан. «состав для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов»/ Рахмонов А.У., Махсудов К.С., Мусоев Р.С, Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д, Шпичак

О.С, Давтян Л.Л. - № 1901381 ; заявл. 30.12.19; опубл. 17.02.20.

73. Махкамов С. М. Основы таблеточного производства. - Ташкент: Изд-во «Фан», 2004. - 146с.

74. Марценюк В. П., Белей Н. М., Гуреева С. М., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 5. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 1. С. 82-89.

75. Махсудов К. С., Рахманов А.У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Саидова М.Н., *Шпичак О.С. Фармако-технологические исследования листьев шалфея мускатного (*folia salvia sclarea l.*), произрастающего в Таджикистане // «Наука и инновация» – 2019, г. Душанбе – № 4 – С. 68 -71.

76. Малков Ю. А., Иванова Н. В., Бабкин В. А. Кинетика процесса экстракции коры лиственницы этилацетатом. *Химия растительного сырья*. 2012. № 2. С. 63–68.

77. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., доп. – М, 2005. – 1200с.

78. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов // Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. – 2000. – №1. – С.44-51.

79. Министерство здравоохранения и социальной защиты населения республики таджикистан . – [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://moh.tj/?lang=ru>.

80. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30-36.

81. Мусозода С. М., Рахмонов А. У., Махсудов К. С., Шпичак О. С., Мусоев Р. С., Холова Ш.С., Эргашева Г.Н. Анатомическое строение ассимиляционного аппарата шалфея мускатного (*salvia sclareae l.*),

произрастающего в таджикистане // Наука и инновация №4 2019, г. Душанбе ТНУ - С134-140.

82. Мусозода С. М., Рахмонов А. У., Махсудов К. С., Шпичак О. С., Мусоев Р. С., Холова Ш.С., Эргашева Г.Н. Анатомическое строение ассимиляционного аппарата шалфея мускатного (*salvia sclareae* l.), произрастающего в таджикистане // Наука и инновация №4 2019, г. Душанбе ТНУ - С134-140.

83. Н.Б. Демина, С.А. Скатков, М.Н. Анурова. Влагоактивизированная грануляция - технологии применения. //Фармацевтические технологии и упаковка .-2012.-№4. – С. 22–24.

84. Настанова 42-3.3:2004. Лікарські засоби. Випробування стабільності / розроб. : В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла [та ін.] ; Держ. наук. центр лікар. засобів. – Київ : МОЗ України, 2004. – 60 с. – (Настанови з якості).

85. О.И. Попова., А.С. Никитина., Е.А. Азрякова., Количественное определение суммы флавоноидов в траве шалфея мучнистого (*salvia farinacea benth.*) // Pharmacy & pharmacology V. 4. N1 (14)., г. Пятигорск, 2016. С. 55-65.

86. Об утверждении Правил лабораторной практики: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. N 708н: зарегистр. в Минюсте Рос. Федерации 13 октября 2010 г. N 18713 // Рос.газ. – 2010. – 22 октября.

87. Омельченко, П. С. Аналіз іридоїдних сполук собачої кропиви трави / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух, І. С. Бурлака // ScienceRice: Pharmaceutical science. – 2016. – № 1(1). – С. 55–59.

88. Омельченко, П. С. Визначення технологічних параметрів собачої кропиви трави, яка є основою густого та сухого екстрактів / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Збірник наук. праць спів робіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 4. – С. 345–349.

89. Омельченко, П. С. Дослідження груп біологічно активних речовин собачої кропиви трави / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали II Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків,

12–13 листоп. 2015 р. – X. : НФаУ, 2015. – С. 182.

90. Омельченко, П. С. Идентификация и количественное содержание флавоноидов в препаратах седативного действия / П. С. Омельченко, Е. В. Гладух, И. С. Бурлака // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Естественных наук. – 2014. – № 1/3 (134). – С. 209–211.

91. Омельченко, П. С. Минеральный состав густого экстракта корней эхинацеи пурпурной / П. С. Омельченко, Е. В. Гладух // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Естественных наук. – 2013. – № 1/3 (110). – С. 88–90

92. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов : руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – С. 763–826.

93. Пат. 115585 РФ МКИ А 61 К35/78 Микстура по прописи М.Н.Здренко / М.Н. Здренко (РФ). – № 576575; заявл. 21.0.92; опубл. 05.10.55. – 2 с. [Электронный ресурс]. – Электрон, дан. – Режим доступа: <http://www.fips.ru>.

94. Патент на корисну модель 142132 Україна. Склад для лікування запальних оториноларингологічних захворювань у формі таблеток. МПК⁵¹ А61К 9/20 (2006.01). / Махсудов К.С., Мусоев Р.С, Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д, Шпичак О.С, Давтян Л.Л., Рахмонов А.У.; заявник і патентовласник Шпичак О.С. – № и 202000230; заявл. 15.01.2020; опубл. 12.05.2020, Бюл. № 9. – 4 с.

95. Попова Т.С. Качественное и количественное определение катехинов в почках и листьях черной смородины методом ВЭЖХ-МС. Научно – практический журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014, -№ 1, -С. 74-76.

96. Победимова, Е.Г. Род шалфей *Salvia.L.* / Е.Г. Победимова // Флора СССР.- М., Л.: АН СССР, 1954.- Т.21.- С.244-363.

97. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення

лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. – Режим доступу : URL : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>. – Назва з екрана.

98. Проблемы стандартизации травы пустырника и лекарственных препаратов, приготовленных на ее основе / Э. Э. Котова, Н. И. Тихоненко, А. Г. Котов и др. // Фармаком. – 2006. – № 4. – С. 50–58.

99. Просудент – [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <https://prostudanet.com/bolezni/gorlo/laringit/otolaringit.html>

100. Пупыкина, К.А. Изучение возможности использования пряно-ароматических и эфирномасличных растений для экопротективной помощи населению / К.А. Пупыкина, Н.В. Кудашкина / Вести. ВГУ. – 2009. - №6. – С.499-502.

101. Пошук альтернативних природних джерел біологічно активних речовин / Р. Т. Конечна та ін. Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. Биология, химия. 2013. Т. 26 (65), № 4: Синтез, структура, властивості біологічно активних сполук : науковий семінар, 29 верес.–2 жовт. 2015 р. С. 276-280.

102. Получение и изучение таблетированных лекарственных форм твердой дисперсии рутина / И. И. Краснюк и др. *Хим.–фармац. журн.* 2015. № 7. С. 47–51.

103. Рамазони Ш.С. Технология получения гранулят из сухого экстракта клубней топинамбура методом влагоактивизированной грануляции /Ш. С. Рамазони, Л.А. Павлова, Н.Б. Демина Д.Р. Халифаев, Д.М. Попов //Разработка и регистрация лекарственных средств 2016 г. № 2 С.

104. Рамазони Ш.С. Разработка состав и технология получения капсулы из сухого экстракта клубней топинамбура /Ш.С. Рамазони, Д.Р. Халифаев, Н.Б. Демина, Д.М. Попов //Вклад медицинской науки в оздоровление семьи: материалы 63-ей научно-практической конференции с международным участием. г. Душанбе-2015,С.128-129.

105. Розробка та валідація методики кількісного визначення допоміжних речовин у дитячому сиропі / А. В. Глущенко та ін. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2013. № 3. С. 18–22.

106. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / В. Л. Багирова, А. И. Гризодуб, Т. Х. Чибиляев и др. М. : Фарм. пром, 2007. 58 с.

107. Руководство по проведению кинических исследований новых лекарственных средств / под ред. чл.–кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева, акад. РАМН И. Н. Денисова, проф. В. Б. Герасимова, акад. РАМН В. Г. Кукеса. М. : Изд. дом «Русский врач», 2005. 360 с.

108. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. 2–е изд., перераб. и доп. М. : «Медицина», 2005. 832 с.

109. Сало, Д. П. Высокодисперсные минералы в фармации и медицине / Д. П. Сало, Ф. Д. Овчаренко, Н. Н. Круглицкий. – К.: Наук. думка, 1969. – 232с.

110. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М.: ВНИЦ БАВ, 2000. – 352 с.

111. Солодовниченко Н.М., Журавлёв Н.С., Ковалёв В.Н. Лекарственное растительное сырье и фитопрепараты: Пособие с фармакогнозии с основами биохимии лекарственных растений. Х.: Изд-во нфау; Золотые страницы, 2001.

112. Справочник Видаль 2015. Лекарственные препараты в России. – [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.vidal.ru>.

113. Сур С. В. Стандартизація підходів до оцінки якості рослинних лікарських засобів в умовах належної лабораторної практики : автореф. дис. На здобуття наук. ступеня д-ра фармац. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація і організація виробництва лікарських засобів». Харків, 2005. 37 с.

114. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. – Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. – 580 с.

115. Справочник Видаль 2015. Лекарственные препараты в России. - [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.vidal.ru>.

116. Технология лекарств промышленного производства : учебник для студ. Высш. Учеб. Завед. : в 2 ч Ч. 1 : перевод с укр. / [В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др.] – Винница : Новая Книга, 2014.

117. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. Высш. Учеб. Завед.: в 2 ч Ч. 2 : перевод с укр. / [В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др.] – Винница : Новая Книга, 2014. – 664 с.

118. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В. П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков : РИРЕГ, 2000. – Т. 2. – 784 с.

119. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуешов та ін. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

120. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина та фітозасоби / під ред. П.І. Середи. – Вінниця : Нова кн., 2006. – 352 с.

121. Фармакогнозія. Д.А. Муравьева.: учебник для студ. 1991-171с

122. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / С.Н.Быковский [и др.]. М.: Перо, 2015. -С. 196-197.

123. Флора Таджикской ССР, Т.8. - Л.: Наука, 1988, - С.238-250.

124. Хайс, И. М. Хроматография на бумаге / И. М. Хайс, К. Мацек. – М. : Мир, 1968. – 852 с.

125. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учеб. / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М. : Бином–Пресс, 2007. – 512 с.

126. Халиков Д.Х., Хушматов А. Т., Кариев А. Р. Химический состав бентонитов Таджикистана и возможные формулы их монтмориллонитовых составляющих // Докл. АН РТ. - 2000. - № 1. - С. 75-81.

127. Халифаев, Д. Р. Создание лекарственных форм на основе бентонитовых глин и эфирных масел : дис. ... д-ра фармац. наук / Д. Р. Халифаев. – Душанбе, 2004. – 175 с.

128. Химия углеводов / Н.К. Кочетков и др..- М.: Химия, 1967.- 672с.

129. Ходжава М.В., Демина Н.Б., Скатков С.А., Кеменова В.А. Технологические аспекты влагоактивизированного гранулирования // Фармация. - 2013. №1. - С.34-36.

130. Хохленкова, Н. В. Експериментальне обґрунтування основних параметрів екстракції кори дуба. Повідомлення I / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк // Вісник фармації. – 2009 – № 4 (60). – С. 35–38.

131. Чехани Н.Р. Технология получения гранулятов сухих экстрактов методом влагоактивизированной грануляции с применением клетозы, в качестве вспомогательного вещества / Н.Р Чехани , В.М. Павлов , Л.А. Павлова. // Современные проблемы науки и образования Журнал. - 2014. - № 5-chehaninino@mail.ru.

132. Чуешов В.И., Чернов Н.Е., Хохлова Л.Н. Промышленная технология лекарств / под ред. Чуешова В.Е. - Харьков: Издательство НФаУ «МТК-Книга», 2002. - Т.2. - С. 321

133. Шафикова С. Ф. Фармакогностическое изучение листьев хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus* L.). Самара, 2013. - С. 23.

134. Шепель, Д.Ф. Изучение состава препарата «Салмус» / Д.Ф. Шепель // Хим-фармац. Журн. – 2005. – Т. 39, №8. – С.33-36.

135. Шешегова, Е.Ф. Флаванойды надземной части шалфея сухостепного *Salvia* / Е.В. Шешегова, Л.С. Теслов // Раст. Ресурсы. – 2007. – Т.40, вып. 1. – С.57-61.

136. Шоев М. Д. Анализ рынка лекарственных средств, используемых в оториноларингологии в Таджикистане // Махмудназаров М.И., Рахмонов М.У., Шоев Ф.Д., Мусозода С.М. Современные проблемы оториноларингологии, г. Самарканд. 2019, №3,1 (112), 108-109 с.

137. Эфирные масла из соцветий и листьев *Salvia sclarea* L., произрастающего на юге Узбекистана. / Х.К. Джумаев (и др) // Раст. Ресурсы. – 1989. – Т.25, вып. 3. – С. 410-415.

138. American Herbal Pharmacopoeia BOTANICAL PHARMACOGNOSY. ФС. *Salvia miltiorrhiza* Bunge. 581 с.

139. Amr, S. The investigation of the sage (*Salvia officinalis* L.) originating of Jordan / S. Amr, S. Dordevic // *Facta Universitatis*. – 2000. – Vol. 1, № 5. – P. 103–108
140. Bhakuni R.S. [et.al] Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity // *Current Science*. – 2001 – Vol. 80. Is.L. – P. 35-48.
141. Boyadzhiev, L. Extraction of valerianic acids from valerian (*Valeriana officinalis* L.) rhizomes / L. Boyadzhiev, D. Kancheva, C. Gourdon // *Pharmazie*. – 2004. – Vol. 59, № 9. – С. 727–728.
142. Benedum J., Loew D., Schilcher H. *Medicinal Plants in Traditional Medicine*. Bonn. Krahe Druck GmbH, 2006. 430 p.
143. Capek, P. Water-soluble polysaccharides from *Salvia officinalis* L. possessing immunomodulatory activity \ P. Capek, V. Hribalova \ *Phytochem.* – 2004. – Vol.65, №13. –P 1983-1992.
144. Composition and antifungal activity of essential oil of *Salvia sclarea*. From Italy \ D. Fraternali (et al.) // *химия природ. Соединений*. – 2005. - №5. – С.495-496.
145. Composition and antifungal activity on Soil-Borne Pathogens of the essential oil of *Salvia sclarea* from Greece \ D. Pitarokili (et al.) \ *Agric. Food Chem.* – 2002. – Vol.50, № 23. – P.6688-6691.
146. Composition of sage (*Salvia officinalis*) with in vitro affinity to human brain benzodiazepine receptor | D. Kavvadias (et all.) \ *Planta med.* – 2003. - Vol.69, № 3. – P.219-227.
147. Composition of the essential oils from the flowers and Leaves of *Salvia sclarea* L. (*Lamiaceae*) cultivated in Slovak Republic \ P. Farkas (et all.) \ *J. Essent. Oil Res.* – 2005. – Vol.17, №2. – P. 141-144.
148. Constituents of sage (*Salvia officinalis*) with in vitro affinity to human brain benzodiazepine receptor / D. Kavvadias et al. // *Planta Med.*- 2003.-Vol.69, №2.- P.Г13—117.
149. СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації

лікарських засобів (ICH M3(R2)) / ДП “Держ. експерт. центр МОЗ України”. – Київ : МОЗ України, 2014. – 45 с. – (Настанова).

150. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Electronic resource]. – Way of access : URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF> . – Title from the screen.

151. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick. – 3rd ed. – New York : Informa Healthcare, 2007. – Vol. 6 : Stat-Zeta. – LV, 3483-4128, 1170 p.

152. Influence of Echinacea purpurea intake during pregnancy on fetal growth and tissue angiogenic activity / E. Barcz et al. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2007. Vol. 45, № 1. P. 35–39.

153. Kukhtenko O. Justification of venotonic action plant extract obtaining technology by mathematical modeling method. *Danish Scientific Journal.* 2019. Vol.2, № 20. P. 35–38.

154. Martin GM. The biology of aging: 1985-2010 and beyond. *FASEB J.* 2011 Nov;25(11):3756-62.

155. Moretti, M.D.L. A study of antiinflammatory and peripheral analgesic actions of *Salvia sclarea* oil and its main constituents / M.D.L. Moretti, A.T. Peana, M.A. Satta // *J. Essent. Res.*-1997.-№9.- P. 199-204.

156. Móricz A., Horváth G., Ott P, 2015. Direct bioautographic detection of antibacterial components of clary sage and spearmint essential oils. *JPC - Journal of Planar Chromatography. Modern TLC.* 28 (2): 121–125.

157. Optimization of condition for extracting polyphenols from *Humulus lupulus* / He Quoqing, Xiong Haoping, Ruan Hui et al. // *Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering.* – 2005. – Vol. 21, № 4. – P. 163–166.

158. Peana, A.T. Pharmacological activities and applications of *Salvia sclarea* and *Salvia desoleana* essential oils / A.T. Peana, M. Moretti / *Studies in natural*

product chemistry. - 2002.- Vol.26, №7.- P.391-423.

159. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy / I. Grubnyk, A. Kuhtenko, P. Omelchenko et al. // Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології. – Львів : В-во Львівської політехніки, 2015. – 65–70.

160. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy / I. Grubnyk, A. Kuhtenko, P. Omelchenko, Iu. Iudina, G. Kuhtenko, V. Chueshov, Ie. Gladukh // Современные направления в химии, биологии, фармации и биотехнологии : монография / главный ред. В. Новиков. – Львов : изд-во Львовская политехника, 2015. - 175 с.

161. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes/- Shayne Cox Gad, Gad Consulting Services Cary, North Carolina S. 6 Tablet production p.p. 880–1222.

162. Rahman, Atta-ur Studies in natural products chemistry / Atta-ur Rahman. – Vol. – Pakistan: 2014. – 415 с.

163. Russel W. M. S. The principles of humane experimental technique / W. M. S. Russell, R. L. Burch. – London : Methuen & Co., 1959. – xiv, 238 p.

164. Sa, C.M. Sage tea drinking improves lipid profilic and antioxidant defences in humans/ C.M. Sa, A.A. Ramos, M.F. Azevedo //International Journal of Molecular Sciences. -2009. – № 10. – P. 3937–3950

165. Stability studies in the development of new tableted preparations /O. Kukhtenko, A. Sichkar, D. Soldatov, Ye. Bezrukavy, S. Stepanenko, Ie. Gladukh. International Scientific Conference Current State of Pharmacy and Prospects of its Development, November 01–03, 2018. Yerevan, Armenia. Institute of Pharmacy of Yerevan State University. Yerevan, 2018. P. 75–76.

166. Tomas-Barberan, F.A. Flavonoid aglycones from the leaf surfces of some Labiatae \ F.A. Tomas-Barberan, E. Wollenweber \\ Phytochem.-2002. – Vol.59, №2. –P. 117-140.

167. Ullah I. Himanshu K.S., Basuri T., Thakkar J.H., Patel C.A.. Recent

advances in granulation technology// Int.J.Pharmsci.Rev. Res. 2010;5(3)- P. 8-15.

Список публикаций на соискание ученой степени доктора PhD

Статьи в рецензируемых журналах

- 1 - А Рахмонов А.У. Исследование процесса экстракции листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане (в соавтор.) // Наука и инновация. - Душанбе. – 2019 – №3. – С. 56-60.
- 2 - А Рахмонов А.У. Фармакогностическое исследование растений рода *Salvia*L, произрастающих в Таджикистане и перспективы их использования в фармации (в соавтор.) // Наука и инновация. - Душанбе. – 2019 – №3. – С. 86-92.
- 3 - А Рахмонов А.У. Лекарственные растения флоры Таджикистана, применяемые в оториноларингологии (в соавтор.) // «Рецепт». - Киев. – 2019. Том 22. -№6 – С. 913-923.
- 4 – А Рахмонов А.У. Исследования по созданию препарата в форме таблеток на основе густого экстракта шалфея мускатного (в соавтор.) // Наука и инновация. Душанбе. – 2019 – № 4 – С. 94-102.
- 5 - А Рахмонов А.У. Анатомическое строение ассимиляционного аппарата шалфея мускатного (*salvia sclarea*), произрастающего в Таджикистане (в соавтор.) // Наука и инновация. Душанбе. - 2019 - №4 –С.134-140.
- 6 - А Рахмонов А.У. Фармако-технологические исследования листьев шалфея мускатного (*folia salvia sclarea*), произрастающего в Таджикистане (в соавтор.) // Наука и инновация – Душанбе -2019 – № 4 – С.68 -71.
- 7 - A Gulzoda M. Q., Rahmonov A.U., Makhudov K.S., Musoev R.S., Musozoda S.M., Shpychak O.S. The pharmaco-technological studies of the tablet solid dosage form for the treatment of otolaryngological diseases // ISSN 0367-3057, Фармацевтический журнал – Харьков – 2020г. Т. 75. №5. С 51-60.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

- 8 - А Рахмонов А.У. Фармако-технологическое исследование бентонитовых глин Таджикистана // Материалы Республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ,

посвященной Годам развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021) и 400-летию Миробида Сайидо Насафи. Душанбе, 20-27 апреля 2019 года, Том I. –С. 196.

9 - А Рахмонов А.У. Анализ рынка лекарственных средств, используемых в оториноларингологии в Таджикистане (в соавтор.) // Проблемы биологии и медицины. г. Самарканд. 2019, №3/1 (112), С.106-107.

10 - А Рахмонов А.У. Разработка состава и технологии таблеток с густым экстрактом шалфея мускатного (в соавтор.) // Материалы IV Международной научно-практической интернет-конференции. (Technological and biopharmaceutical aspect softdrugs developing with differentorientationo faction. 14-15 листопада 2019 року) Харьков. -2019. - С. 151-152.

11 - А Рахмонов А.У. (Rahmonov A.U. Development of the composition of tablets for the treatment of otolaryngological diseases // Конференції з міжнародною участю «С учасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні». 25 січня 2020 року) Харьков. 2020. – С. 10-12.

12 - А Рахмонов А.У. Исследование процесса получения жидкого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане (в соавтор.) // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов (6-9 апреля 2020 года) Видокс, 2020. –С. 70.

13 – А Рахмонов А.У. Исследование противовоспалительной активности таблетки из густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане (в соавтор.) // Матеріали Міжнародної науково-практичної Internet-конференції «Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmasu» (22-23 жовтня 2020 року) г. Харьков, 2020 – С. 168-169.

Патенты

14 - А Малый патент на изобретение ТЈ 1063 Республика Таджикистан. «Состав для лечения воспалительных заболеваний ЛОР органов»/ Рахмонов А.У., Махсудов К.С., Мусоев Р.С, Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д, Шпичак О.С, Давтян Л.Л. – № 1901381; заявл. 30.12.19; опубл. 17.02.20.

15 - А Патент на корисну модель 142132 Україна. Склад для лікування запальних оториноларингологічних захворювань у форми таблеток. МПК51 А61К 9/20 (2006.01). / Махсудов К.С., Мусоев Р.С, Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д, Шпичак О.С, Давтян Л.Л., Рахмонов А.У.; заявник і патентовласник Шпичак О.С. – № и 202000230; заявл. 15.01.2020; опубл. 12.05.2020, Бюл. № 9. – 4 с.

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН		ИДОРАИ ПАТЕНТӢ
НАХУСТПАТЕНТ		
№ ТҶ 1063		
БА ИХТИРОИ		
<i>Маводи доруворӣ барои табобати бемориҳои илтиҳобии узвҳои ЛОР</i>		
Дорандаи нахустпатент	Донишгоҳи миллии Тоҷикистон	
Сарзамин	Ҷумҳурии Тоҷикистон	
Муаллиф(он)	Раҳмонов А.У., Маҳсудов Қ.С., Мусроев Р.С., Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д., Шничак О.С., Давтян Л.Л.	
Аввалияти ихтироъ	30.12.2019	
Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза	30.12.2019	
Аризаи №	1901381	
Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои	Ҷумҳурии Тоҷикистон 17 феввали с. 2020 ба қайд гирифта шуд	
Нахустпатент этибор дорад аз	30 декабри	с. 2019 то 30 декабри с. 2029
ДИРЕКТОР		М. Исмоилзода

РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН
ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

МАЛЫЙ ПАТЕНТ

№ TJ 1063

на изобретение

Препарат для лечения воспалительных заболеваний ЛОР органов

Патентообладатель Таджикский национальный Университет

Страна Республика Таджикистан

Автор (ы) Рахмонов А.У., Махсудов К.С., Мусоев Р.С., Мусозода С.М.,
Давроншозода Ф.Д., Шпичак О.С., Давтян Л.Л.

Приоритет изобретения 30.12.2019

Дата подачи заявки 30.12.2019

Заявка № 1901381

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Республики Таджикистан

17 февраля 2020

Малый
патент действителен с 30 декабря 2019 г. по 30 декабря 2029 г.





(11) **142132**(19) **UA**(51) МПК (2020.01)
A61K 36/537 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 11/00(21) Номер заявки: **u 2020 00230**(22) Дата подання заявки: **15.01.2020**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну модель: **12.05.2020**(46) Дата публікації відомостей
про видачу патенту та
номер бюлетеня: **12.05.2020,**
Бюл. № 9(72) Винахідники:
Махсудов Кобілджон
Саїдмахдієвіч, ТД,
Мусоєв Рахмоіл Сафаровіч,
ТД,
Мусозода Сафол Мірахмад,
ТД,
Давроншозода Файзулло
Давроншо, ТД,
Шпичак Олег Сергійович,
UA,
Давтян Лена Левонівна, UA,
Рахмонов Афзунмехр
Усмоналієвіч, ТД(73) Власник:
Шпичак Олег Сергійович,
вул. Світла, 11-А, кв. 76 м.
Харків, 61121, UA

(54) Назва корисної моделі:


СКЛАД ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

(57) Формула корисної моделі:

Склад для лікування запальних оториноларингологічних захворювань у формі таблеток, що містить активний фармацевтичний інгредієнт та допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що як активний фармацевтичний інгредієнт містить густий екстракт листя шавлії мускатної, що росте в Таджикистані, і як допоміжні речовини - кислоту аскорбінову, декстрази моногідрат, бентоніт таджицький та магнію стеарат, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

густи́й екстракт листя шавлії мускатної	1-3
кислота аскорбінова	1-3
декстрази моногідрат	70-77
бентоніт таджицький	10-16
магнію стеарат	0,5-1,0.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Института химии им.
В. И. Никитина НАН Республики Таджикистан
профессор  А. М. Сафаров



2020 г.

Акт биологического испытания.

Исследование специфической активности таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного (ГЭЛШМ), произрастающего в Таджикистане, проводилось в лаборатории фармакологии Института химии имени В. И. Никитина НАН Республики Таджикистан. Изучена специфическая противовоспалительная активность таблеток с ГЭЛШМ на моделях острого формалинового отёка у белых крыс, вызванной введением 1,5% раствора формалина под апоневроз бедренной области животного в объеме 1мл. В результате проведенного исследования установлено, что введение испытуемых таблеток предварительно, профилактически, оказывает выраженный, противовоспалительный эффект.

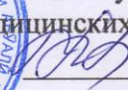
Состав и технология получения таблеток с ГЭЛШМ разработаны докторантом PhD кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Рахмоновым А. У. под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Мусозода С.М. и полностью описаны в работе докторанта.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что таблетки, с густым экстрактом листьев шалея мускатного, при предварительном пероральном введении лабораторным животным, проявляют выраженный противовоспалительный эффект.

Заведующий лабораторией фармакологии
Института химии им. В. И. Никитина
НАН Республики Таджикистан,
член – корреспондент НАН РТ
доктор мед. наук, профессор

И.Ф. Рахимов

«УТВЕРЖДАЮ»

Декан медицинского
факультета ГОУ «Таджикский
государственный медицинский
университет им. Абуали ибни Сино»
доктор медицинских наук
профессор  Н.М. Ходжаева



2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Название предложения для внедрения.** Результаты исследования по разработке таблеток на основе густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане для лечения заболеваний верхних дыхательных путей.
2. **Учреждение, адрес, исполнители.** Таджикский национальный университет, кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии, 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17, проф. Мусозода С. М., докторант PhD Рахмонов А. У.

Источник информации.

- А.У. Рахмонов, М. Д. Шоев, С.М. Мусозода, М.И. Махмудназаров, О.С. Шпичак, М.М. Зарипова Лекарственные растения флоры Таджикистана, применяемые в оториноларингологии // «Рецепт» – 2019. Том 22. -№ 6 – С. 913-923
- Малый патент на изобретение ТЖ 1063 Республика Таджикистан. «Состав для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов»/ Рахмонов А.У., Махсудов К.С., Мусоев Р.С, Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д, Шпичак О.С, Давтян Л.Л. – № 1901381 ; заявл. 30.12.19; опубл. 17.02.20.
- Патент на корисну модель 142132 Україна. Склад для лікування запальних оториноларингологічних захворювань у формі таблеток. МПК⁵¹ А61К 9/20 (2006.01). / Махсудов К.С., Мусоев Р.С, Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д, Шпичак О.С, Давтян Л.Л., Рахмонов А.У.; заявник і патентовласник Шпичак О.С. – № f 2020 00230; заявл. 15.01.2020; опубл. 12.05.2020, Бюл. № 9. – 4 с.

Внедрено: в учебный процесс кафедры оториноларингологии имени члена-корреспондента РАМН Ю. Б. Исхаки ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», при изучении раздела «Заболевания оториноларингологии и их лечение».

3. **Сроки внедрения:** 2020-2021 год.
4. **Эффективность внедрения:** оптимизация теоретических занятий за счет расширения информации касательно фармацевтических исследований по поиску и внедрению новых источников лекарственного растительного сырья для лечения заболеваний ЛОР-органов. Использование разработки показало, что эффективность внедрения соответствует критериям, приведенным в источниках информации.

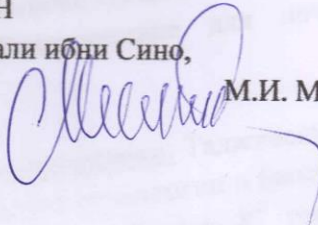
Ответственный за внедрение:

Заведующий кафедрой оториноларингологии

имени члена-корреспондента РАМН


Ю. Б. Исхаки ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино,

канд. медицинских наук, доцент

 М.И. Махмудназаров

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

Служба государственного надзора здравоохранения и
социальной защиты населения


«Согласовано»
 Начальник Службы
 государственного надзора
 здравоохранения и социальной
 защиты населения МЗ и СЗ РТ
 С. Б. Бекмуродзода
 «03» 03 2019 г.


«Утверждаю»
 Начальник управления
 фармации и медицинской
 техники МЗ и СЗ РТ
 С. Х. Абдулазизов
 «03» 03 2019 г.

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА**

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Барги мармараки мускатӣ

ФС МЗ и СЗН РТ 23-0016-19

Шалфея мускатного листья

Folia salviae sclareae

Вводится впервые

Срок введения установлен

с 03.03.2019 г.

Срок действия

до 03.03.2024 г.

Настоящая фармакопейная статья распространяется на собранные в фазе массового цветения, высушенные и обмолоченные листья растения шалфея мускатного – *Flora salviae sclareae* L., семейство Яснотковых – *Lamiaceae*.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

Страница 15 из 15

ФС МЗИСЗ РТ _____

растительных препаратов (пачки, фильтр-пакеты); определение эфирного масла проводят в сырье, предназначенном для получения эфирного масла; определение экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 50 %, проводят для сырья, предназначенного для производства экстрактов.

Упаковка, маркировка и транспортирование. В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Хранение. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Срок годности. 2 года.

Назначение. Источник получения эфирного масла для приготовления лекарственных форм.

Председатель Фармакопейного комитета
доктор фармацевтических наук,
профессор, академик АМН МЗ и СЗ РТ

С. Дж. Юсуфи

Ученый секретарь
Фармакопейного комитета
кандидат биологических наук

А. Ш. Гиёсзода

Профессор кафедры фармацевтической
технологии и биотехнологии ТНУ
доктор фармацевтических наук, профессор

С. М. Мусозода

Докторант PhD кафедры фармацевтической
технологии и биотехнологии ТНУ

А. У. Рахмонов

Ассистент кафедры фармацевтической
технологии и биотехнологии ТНУ

Р.С. Мусоев

Докторант PhD кафедры фармацевтической
технологии и биотехнологии ТНУ

К.С. Махсудов

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

Служба государственного надзора здравоохранения и
социальной защиты населения МЗиСЗ РТ

«Согласовано»

Руководитель Службы

государственного надзора
здравоохранения и социальной
защиты населения МЗ и СЗ РТ
С. Б. Бекмуродзода
«05» 08 2020г.

«Утверждаю»

Начальник управления
фармацевтической и медицинской
техники МЗ и СЗ РТ
С. Х. Абдулазизов
«05» 08 2020г.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ФС МЗиСЗН РТ 23-00-01-20

Экстракты ғализи барги мармараки мускатӣ
Густой экстракт листьев шалфея мускатного
Thick extract folio salvia sclarea

Вводится впервые

Срок введения установлен
с 22.08.2020 г.

Срок действия
до 22.08.2025 г.

Шалфея мускатного экстракт густой, получаемый из листьев шалфея мускатного – *Flora salviae sclareae* L., семейство Яснотковых – *Lamiaceae*. (ФС МЗ и СЗН РТ 23-0016-19), получаемая путем экстрагирования спиртом этиловым 50 % при соотношении сырье : экстрагент (1 : 7), применяемая для производства лекарственных препаратов.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

Страница 6 из 6

ФС МЗИСЗ РТ

определение экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 50 %, проводят для сырья, предназначенного для производства экстрактов.

Упаковка, маркировка и транспортирование. В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Хранение. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С.

Срок годности. 1 года.

Назначение. Сырье для производства лекарственных препаратов.

Председатель Фармакопейного комитета
доктор фармацевтических наук,
профессор, академик АМН МЗ и СЗ РТ

С. Дж. Юсуфи

Ученый секретарь
Фармакопейного комитета
кандидат биологических наук

А. Ш. Гиёсзода

Профессор кафедры фармацевтической
технологии и биотехнологии ТНУ
доктор фармацевтических наук, профессор

С. М. Мусозода

Докторант PhD кафедры фармацевтической
технологии и биотехнологии ТНУ

А. У. Рахмонов

Докторант PhD кафедры фармацевтической
технологии и биотехнологии ТНУ

К. С. Махсудов

Ассистент кафедры фармацевтической
технологии и биотехнологии ТНУ

Р. С. Мусоев

Ассистент кафедры фармации ТНУ

Ф. Д. Давроншозода

Заведующий кафедрой промышленной
фармации и экономики ИПКСФ НФаУ Украины,
доктор фармацевтических наук, профессор,
академик Украинской Академии наук.

О. С. Шпичак

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

«УТВЕРЖДАЮ»
 Генеральный директор
 ООО «GRAND VET SERVIS»
 Холмирзаев Урал
 « 25 » 02 2019

АКТ АПРОБАЦИИ ЛАБОРАТОРНОГО РЕГЛАМЕНТА

Мы, нижеподписавшиеся – заместитель директора по научно-исследовательской работе – Алимов Ж.З, главный технолог – Саидалимов М.М. и директор по качеству и сертификации – Саидалимов Ж.М. составили настоящий акт о том, что лабораторный регламент на таблетки «САЛВИТ», разработанный докторантом PhD кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Таджикского национального университета Рахмонов А. У., под руководством доктора фармацевтических наук Мусозода С.М., в промышленных условиях полностью воспроизводится и не вызывает затруднений.

Подписи:

Заместитель директора по НИР

Алимов Ж.З.

Главный технолог

Саидалимов М.М.

Директор по качеству и сертификации

Саидалимов М.М.



УКРАЇНА
місто Харків
ТОВАРИСТВО
З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«АПІТЕК-А»
№39834631
Адреса: 2. Варьєв, Україна
Рех. № 012534181517
№ 01/а від 15.02.2019г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ООО «АПІТЕК-А»
д. фарм. н., профессор
Тихонов А. И.
« 15 » _____ 2019 г.

АКТ АПРОБАЦИИ ЛАБОРАТОРНОГО РЕГЛАМЕНТА

Мы, нижеподписавшиеся – заместитель директора по научно-исследовательской работе – к. фарм. н., Кудрик Б. Т., главный технолог – к. фарм. н., Бобро С. Г., заведующий контрольно-аналитической лабораторией – д. хим. н., профессор Блажеевский Н. Е. и директор по качеству и сертификации – к. фарм. н., Скрыпник-Тихонов Р. И. составили настоящий акт о том, что лабораторный регламент на «Таблетки Салвит», разработанный докторантом Ph D кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Таджикского национального университета Рахмонов А. У., под руководством доктора фармацевтических наук Мусозода С. М., полностью воспроизводится в промышленных условиях и не вызывает затруднений.

Подписи:

Заместитель директора по НИР

к. фарм. н.



Б. Т. Кудрик

Главный технолог

к. фарм. н.



С. Г. Бобро

Заведующий контрольно-аналитической
лаборатории, д. хим. н., профессор



Н. Е. Блажеевский

Директор по качеству и сертификации

к. фарм. н.



Р. И. Скрыпник-Тихонов



«**ТВЕРЖДАЮ**»

и. о. проректора по научно-педагогической работе НФаУ

*д. фарм. н., профессор

Инна ВЛАДИМИРОВА

«*04*» *сентября* 2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Название предложения для внедрения.** Фармацевтические исследования шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане.
2. **Учреждение, адрес, исполнители.** Таджикский национальный университет, кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии, 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17, проф. Мусозода С. М., докторант Ph D Рахмонов А. У.
3. **Источник информации.**
 - Рахманов А. У., Мусоев Р. С., Мусозода С. М., Шпичак О. С., Махсудов К. С. Фармакогностическое исследование растений рода *Salvia L.*, произрастающих в Таджикистане и перспективы их использования в фармации // «Наука и инновация». – 2019. – № 3. – С. 86-92.
 - Рахмонов А.У., Шоев М. Д., Мусозода С. М., Махмудназаров М. И., Шпичак О. С., Зарипова М. М. Лекарственные растения флоры Таджикистана, применяемые в оториноларингологии // «Рецепт» – 2019. – Том 22. – № 6 – С. 913-923.
4. **Внедрено:** в учебный процесс кафедры качества, стандартизации и сертификации лекарств ИПКСФ НФаУ при проведении циклов тематического усовершенствования.
5. **Сроки внедрения:** 2020-2021 г. г.
6. **Эффективность внедрения:** оптимизация учебного процесса за счет расширения информации о фармацевтических исследованиях по поиску и внедрению новых источников лекарственного растительного сырья. Использование разработки показало, что эффективность внедрения соответствует критериям, приведенным в источниках информации.

Ответственный за внедрение:

Заведующий кафедрой качества, стандартизации и сертификации лекарств ИПКСФ НФаУ, д. фарм. н., профессор

Підпис засвідчує
Провідниця кафедри
ВК ИПКСФ д

ВК ИПКСФ д


Garney

С. В. Гарная

«УТВЕРЖДАЮ»
 Проректор по учебной и воспитательной
 работе Ташкентского фармацевтического
 института, профессор  З.А.Юлдашев
 « 28 » 2020 й.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Название предложения для внедрения.** Разработка состава таблеток на основе густого экстракта листьев шалфея мускатного.
2. **Учреждение, адрес, исполнители.** Таджикский национальный университет, кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии, 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17, проф. Мусозода С. М., докторант PhD Рахмонов А. У.
Источник информации.
 - Рахманов А. У., Махсудов К. С., Мусоев Р. С., Мусозода С. М., Шпичак О. С., Саидова М.Н. Исследования по созданию препарата в форме таблеток на основе густого экстракта шалфея мускатного // «Наука и инновация» – 2019 – № 4 – С. 94.-102
 - Rahmonov A.U., Makhsudov K.S.I, Musoev R.S., Musozoda S.M., Shpychak O.S., Davtyan L.L. Development of the composition of tablets for the treatment of otolaryngological diseases // Матеріали конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні» (25 січня 2020 року) – С. 10-12
3. **Внедрено:** в учебный процесс кафедры организации фармацевтического дела и фармацевтической технологии Ташкентского фармацевтического института при изучении темы «Оригинальные препараты, генерики и биосимиляры».
4. **Сроки внедрения:** 2020-2021 год
5. **Эффективность внедрения:** оптимизация научно-исследовательской работы за счет расширения информации касательно фармацевтических исследований по поиску и внедрению новых источников лекарственного растительного сырья. Использование разработки показало, что эффективность внедрения соответствует критериям, приведенным в источниках информации.

Заведующая кафедрой
 Организации фармацевтического дела
 и фармацевтической технологии, д.ф.н., проф.  Ш.Ф.Искандарова