ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН

ВБД: 615.453.4 (575.3)

Бо ҳуқуқи дастнавис

ХОЛЗОДА САФАРАЛӢ БЕГИҶОН

ТАҲИЯИ ТАРКИБ ВА ТЕХНОЛОГИЯИ КАПСУЛА ДАР АСОСИ МОДДАҲОИ ФАЪОЛИ БИОЛОГИИ МАРМАРАКИ МУСКАТӢ, КИ ДАР ТОҶИКИСТОН МЕРӮЯД

ДИССЕРТАТСИЯ

барои дарёфти дараҷаи илмии доктори фалсафа (PhD),

доктор аз рӯйи ихтисоси 6D110401 - Технологияи тавлиди доругӣ

Роҳбари илмӣ:

доктори илмҳои фарматсевтӣ

Мусозода С. М.

Душанбе – 2025

МУНДАРИҶА

Номгӯи ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ.. 5

Муқаддима.. 7

Тавсифи умумии таҳқиқот.. 10

БОБИ 1. РАВАНДҲОИ ТЕХНОЛОГИИ ИСТЕҲСОЛИ ШАКЛҲОИ САХТИ ДОРУГӢ.. 16

1.1. Талабот ба истеҳсол ва тавсифи мухтасари шаклҳои сахти маводи доругӣ.. 18

1.2. Ҷараёни тағйирёбии равандҳои технологӣ дар истеҳсоли шакли сахти дору.. 21

1.3. Хосиятҳои фармако-технологӣ ва тавсифоти физико-химиявии хокаҳо ва аҳамияти онҳо ҳангоми интихоби технологияи истеҳсоли шаклҳои сахти маводи доругӣ.. 27

1.4. Самтҳои таҳияҳои фарматсевтӣ ҳангоми истифодаи моддаҳои муосири ёрирасон ва ба даст овардани доруҳати истеҳсолӣ дар асоси экстракти хушки мармараки мускатӣ... 30

БОБИ 2. АСОСНОККУНИИ КОНСЕПСИЯИ ТАҲҚИҚОТ, ОБЪЕКТҲО ВА УСУЛҲОИ ТАҲҚИҚОТ... 34

2.1. Асосноккунии методологияи умумии таҳқиқот....................................... 34

2.2. Усулҳои таҳқиқот.. 43

2.2.1. Усулҳои муайянкунии бузургиҳои технологии ашёи хоми гиёҳи мармараки мускатӣ.. 43

2.2.2. Усули таҳқиқи ҷараёни экстракткунии ашёи хоми растанигии доруворӣ гиёҳи мармараки мускатӣ.. 45

2.2.3. Усули ҳосил намудани субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ……………………………………………………….. 47

2.2.4. Усулҳои таҳқиқи моддаҳои капсулавӣ ва капсулаҳо............................ 48

2.2.5. Таҳқиқи устувории капсулаҳо... 49

2.2.6. Таҳияи омории натиҷаҳои таҳқиқот.. 49
2.2.7. Тавсифи таҷҳизоти озмоишӣ ва моддаҳои ёрирасони истифодашуда.. 50
БОБИ 3. ТАҲҚИҚИ ФИТОХИМИЯВИИ ГИЁҲ ВА ЭКСТРАКТИ ХУШКИ МАРМАРАКИ МУСКАТӢ.. 52
3.1. Стандартикунонии ашёи хоми растании доругии мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд.. 52
3.1.1. Муайянкунии сифатӣ ва миқдории флавоноидҳо дар ашёи хоми растанигии дорувории гиёҳи мармараки мускатӣ.. 55
3.1.2. Муайянкунии миқдорӣ ва сифатии кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ дар ашёи хоми растанигии дорувории гиёҳи мармараки мускатӣ......................... 60
3.1.3. Муайянкунии сифатӣ ва миқдории моддаҳои даббоғӣ дар ашёи хоми растанигии дорувории гиёҳи мармараки мускатӣ.. 66
3.2. Таҳияи технологияи ҳосил намудани экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ... 70
3.2.1. Асосноккунии усули экстраксия ва экстрагент ҳангоми ба даст овардани экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ.................................. 71
3.2.2. Тавсифи раванди технологии ҳосил намудани субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ... 75
3.3. Стандартикунонии субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ.. 79
3.3.1. Махсусияти сифатҳои экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ...... 86
БОБИ 4. ТАҲИЯИ ТАРКИБ ВА ТЕХНОЛОГИЯИ ШАКЛИ ДОРУГИИ КАПСУЛАҲОИ САХТИ ЖЕЛАТИНӢ ДАР АСОСИ СУБСТАНСИЯИ ЭКСТРАКТИ ХУШКИ МАРМАРАКИ МУСКАТӢ.................................... 89
4.1. Маълумоти мухтасар дар бораи фаъолнокии фармакологии растаниҳои намуди Salvia L.. 89
4.2. Ҷустуҷӯи скринингии фаъолнокии фармакологии экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ.. 91

4.2.1. Скрининги фаъолнокии пешобронӣ.. 93
4.2.2. Скрининги фаъолнокии анксиолитӣ.. 94
4.2.3. Скрининги таъсири зиддиилтиҳобӣ.. 95
4.3. Асосноккунии таркиби капсулаҳо дар асоси экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ ва технологияи истеҳсолот... 97
4.3.1. Таҳқиқи хосиятҳои фармакотехнологии экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ.. 98
4.3.2. Асосноккунии интихоби моддаҳои ёрирасон дар таркиби капсулаҳо бо экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ... 105
4.3.3. Таҳияи технологияи истеҳсоли капсулаҳо дар асоси субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ.. 124
4.3.4. Таҳияи раванди васеъкунии технологияи капсулаҳо............................. 128
БОБИ 5. ТАҲҚИҚ ВА ТАҲИЯИ УСУЛҲОИ НАЗОРАТИ СИФАТИ КАПСУЛАҲОИ САХТИ ЖЕЛАТИНӢ ДАР АСОСИ СУБСТАНСИЯИ ЭКСТРАКТИ ХУШКИ ГИЁҲИ МАРМАРАКИ МУСКАТӢ........................ 132
5.1. Таҳияи усулҳои иҷрои санҷиши «Ҳалшавӣ» барои капсулаҳо дар асоси субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ.............................. 132
5.2. Таҳияи усулҳои назорати сифати раванди технологии истеҳсоли капсулаҳо дар асоси субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ.. 135
БОБИ 6. БАРРАСИИ НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ.. 145
ХУЛОСАҲО... 151
ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ.. 153
РӮЙХАТИ АДАБИЁТҲО.. 154
ИНТИШОРОТ АЗ РӮЙИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ.............................. 173

НОМГӮИ ИХТИСОРАҲО, АЛОМАТҲОИ ШАРТӢ

АХРД – ашёи хоми растаниҳои доругӣ;

ВМҲ – воҳидҳои маконҳосилкунанда;

ДА – Доруномаи Аврупоӣ;

ДД ФР – Доруномаи давлатии Федератсияи Россия;

ДДУ – Доруномаи давлатии Украина;

МД – маводи доругӣ;

МДТ – маводи дорувории тайёр:

МУД – мақолаи умумии доруномавӣ;

МФБ – моддаҳои фаъоли биологӣ;

НМ – намунаи муқоисавӣ;

НС – намунаи стандартӣ;

СМ – санади меъёрӣ;

СМК – селлюлозаи микрокристалӣ;

СУТ (WHO) – Созмони умумичаҳонии тандурустӣ (World Health Organization);

СҲС – Соҳаи ҳадафии сифатӣ

УНС – усулҳои назорати сифат;

ФЗИ – фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ;

ХТҚ – хроматографияи тунукқабат;

ХТСБ – хроматографияи тунукқабати самаранокиаш баланд;

ҶТ – Ҷумҳурии Тоҷикистон;

ШСД – шаклҳои сахти доругӣ;

ШД – шакли доругӣ;

ШТ – шартҳои техникӣ;

ЭХММ –экстракти хушки мармараки мускатӣ;

CQA – Critical Quality Attributes – хусусиятҳои муҳими сифат;

GAS (Chemical Abstracts Service) – муайянкунандаи беназири ададии пайвастагиҳои химиявӣ;

GMP – Good Manufacturing Practice – таҷрибаи муносиби истеҳсолӣ;

ICH – Конфронси байналмилалӣ доир ба harmonization of technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Humane Use;

ISPE – International Society for Pharmaceutical Engineering;

NaКМС – намаки натриии карбоксиметилселлюлоза;

PQS – Pharmaceutical Quality System – низоми фарматсевтии сифат;

QTPP – Quality Target Product Profile – соҳаи мақсадноки сифати мавод;

TTP – Transfer Technology Process – раванди интиқоли технология;

МУҚАДДИМА

Мубрамияти мавзуи таҳқиқот. Дар бозори фармасевтии ҷаҳонӣ, аз он ҷумла бозори Ҷумҳурии Тоҷикистон, маводи дорувории аслашон растанӣ, ки ҷузъи асосии фаъолашон пайвастагиҳои полифенолӣ ва терпеноидҳо мебошанд, мавқеи муҳимро ишғол мекунанд.

Таҳқиқоти муосир тасдиқ мекунанд, ки метаболитҳои растанигӣ дорои ҳудуди васеъи таъсири муолиҷавӣ мебошанд. Дар байни онҳо хосиятҳои зиддиомосӣ, зиддиаксидантӣ, зиддиилтиҳобӣ ва зиддимикробӣ махсусан ҷудо қайд карда мешаванд. Қайд кардан зарур аст, ки доруҳои аслашон растанигӣ дорои фаъолнокии зиддидиабетӣ, зиддиостеопоротикӣ ва нейропротективӣ буда, инчунин таъсири бедардкунандагӣ доранд. Таъсири синергетикии ҷузъиёти растанигӣ, ки таъсири муолиҷавии ҳамдигарро тақвият медиҳанд, аҳамияти хоса дорад.

Вазъи муосири таҳқиқоти фитохимиявӣ барои илми фарматсевтӣ дурнамои мубрам дорад: тақрибан 80%-и намуди растаниҳо аз нуқтаи назари таркиби химиявӣ ва фаъолнокии фармакологӣ омӯхта нашудаанд. Гуногуншаклии сохти пайвастагиҳои фаъоли биологии аслашон растанигӣ барои таҳияи доруҳои нав заминаҳои муфидро ба миён меоранд.

Мармараки мускатӣ (Salvia sclarea L.), ки дар ҳудуди Тоҷикистон мерӯяд, таваҷҷуҳи махсуси муҳаққиқонро ҷалб кардааст. Растании мазкур сарчашмаи моддаҳои фаъоли биологӣ буда, таъсири терапевтии бисёрҷонибаи онро таъмин мекунад.

Фитотерапияи бемориҳои урологӣ ва кардиологӣ тавассути маводи дорувории аслашон растанигӣ яке аз масъалаҳои мубрами фарматсия ва фармакотерапияи муосир боқӣ мемонад. Мубрамияти масъалаи мазкур, новобаста аз дастовардҳои муайян, бо зиёдшавии бемориҳои гуногуни урологӣ ва кардиологӣ алоқаманд аст.

Маводи дорувории аслашон растанигӣ бо тафовут аз доруҳои шабеҳи синтетикӣ як қатор бартариҳо доранд: аз нигоҳи иқтисодӣ дастрасанд ва тақрибан таъсири фаръӣ надоранд. Дар робита бо ин, ҷустуҷӯ ва таҳияи шаклҳои дору дар асоси ашёи хоми ватании аслашон растанигӣ, масъалаи мубрам боқӣ мемонад.

Ҳамин тариқ, таҳқиқи равандҳои технологие, ки ба таҳияи маводи доругӣ дар асоси моддаҳои фаъоли биологии аз ашёи хоми мармараки мускатии дар Тоҷикистон рӯянда равона карда шудаанд, самти афзалиятноки таҳқиқоти илмӣ мебошанд.

Дараҷаи коркарди илмии проблемаи мавриди омӯзиш. Дар айни замон як қатор таҳқиқот доир ба омӯзиши таркиби химиявӣ ва фаъолнокии фармакологии мармараки мускатӣ вомехӯранд, аммо бо вуҷуди ин таҳқиқоте, ки ба таҳияи шаклҳои тайёри дору, аз ҷумла капсулаҳои сахти желатинӣ равона шудаанд, нокифояанд. Дар адабиёт ҷузъиёти асосии мармараки мускатӣ, аз ҷумла равғанҳои эфирӣ, флавоноидҳо, кислотаҳои фенолӣ ва дигар пайвастагиҳои фаъоли биологӣ тавсиф шудаанд [Gülçin İ. et al., 2004; Tulukcu E. et al., 2017; Bonesi M. et al., 2017; Kostić M. et al., 2017; M. Aćimović et al., 2018; Jasicka–Misiak I. et al., 2018; A. E. El-Gohary et al., 2020].

Ашёи хоми мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, ҳамчун манбаи моддаҳои флавоноидӣ ҳангоми таҳияи таркиби таблеткаҳои зиддиилтиҳобӣ дар кори диссертатсионии Раҳмонов А.У. [Мусозода С. М. ва ҳаммуаллифон, 2019; 2020], инчунин дар таҳқиқоти Махсудов Қ. С., ки ба таҳияи малҳами зиддиҷароҳат бо экстракти моеъи мармараки мускатӣ бахшида шудааст [Мухсудов К.С. ва ҳаммуаллифон, 2019, 2020, 2021] таҳқиқ карда шудаанд.

Ҳамчунин, олимони украинӣ зери роҳбарии профессор Комиссаренко А. Н. таҳқиқи фитохимиявии *Salvia sclarea* ва экстрактҳои онро гузаронидаанд [Кошевой О. Н. ва ҳаммуаллифон 2011; Мига М. М. ва ҳаммуаллифон, 2020].

Таҳияи технологияи истеҳсоли шаклҳои сахти дору, аз ҷумла капсулаҳои сахти желатинӣ омӯзиши шароитҳои муносиби экстраксия ва капсуласозии МФБ-

и мармараки мускатиро талаб мекунад. Таҳқиқот дар ин соҳа дар рушди илми фарматсевтӣ, инчунин дар таҳияи доруҳои босамар ва бехатари аслашон растанигӣ саҳми бузург гузошта метавонанд.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо, (лоиҳаҳо), мавзуъҳои илмӣ. Кори диссертатсионӣ бо мақсади иҷрои Паёми Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон, Пешвои миллат, муҳтарам, Эмомалӣ Раҳмон ба Маҷлиси Олии Ҷумҳурии Тоҷикистон аз 22.12. 2017 ва “Барномаи давлатии рушди саноати дорусозӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон барои солҳои 2021-2025” иҷро карда шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот. Мақсади кори диссертатсионӣ таҳияи таркиб ва технологияи шакли дору - капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси моддаҳои фаъоли биологии мармараки мускатӣ мебошад, ки дар Тоҷикистон мерӯяд.

Вазифаҳои таҳқиқот. Тибқи ҳадафи гузоштагшудаи кори диссертатсионӣ вазифаҳои зерин муайян карда шуда буданд:

1. Гузаронидани таҳлили равандҳои технологии мавҷудаи истеҳсоли шаклҳои сахти дору, инчунин таҳияи консепсияи таҳқиқоти илмӣ оид ба таҳияи капсула дар асоси субстансияи ЭХММ;
2. Гузаронидани таҳқиқоти таҷрибавӣ оид ба таҳияи технологияи субстансияи ЭХММ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, стандартикунонии он ва таҳияи лоиҳаи усулҳои назорати сифат;
3. Омӯзиши фаъолнокии фармакологии субстансияи ЭХММ, ба таври таҷрибавӣ муқаррар намудани вояи ЭХММ дар таркиби шакли дору - капсулаҳои сахти желатинӣ;
4. Гузаронидани маҷмуи таҳқиқоти таҷрибавӣ доир ба таҳияи таркиб ва технологияи капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси субстансияи ЭХММ;
5. Таҳияи санадҳои технологӣ ва таҳлилӣ - регламенти лабораторӣ барои капсулаҳои ЭХММ ва лоиҳаи дастури доруномавии муваққатии субстансияи ЭХММ.

Объекти таҳқиқот. Қисми руизаминии гиёҳи мармараки мускатӣ (Salvia sclarea), ки дар Тоҷикистон мерӯяд, субстансияи ЭХММ, намунаҳои капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ.

Мавзуи таҳқиқот. Моддаҳои фаъоли биологии (МФБ) гиёҳи мармараки мускатӣ; хосиятҳои фармако-технологии ашёи хоми мармараки мускатӣ, ЭХММ; фаъолнокии фармакологии ЭХММ; таҳқиқи меъёрҳои устувории капсулаҳо; таҳияи регламенти лабораторӣи капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ» ва санҷиши онҳо дар шароитҳои саноатӣ, муайян намудани шароит ва муҳлати нигоҳдошт.

Навгонии илмии таҳқиқот. Нахустин маротиба дар асоси таҳқиқоти

фитохимиявӣ ва технологӣ ашёи хоми мармараки мускатӣ аз рӯйи миқдори кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ ва бозҳисоб бо кислотаи руморан стандартизатсия карда шуд; нахустин маротиба дар асоси натиҷаҳои таҳқиқи вобастагии истихроҷи моддаҳои экстрактивӣ ва моддаҳои дорои хусусияти полифенолӣ, консентратсияи спирти этил ва таносуби ашёи хом: экстрагент, технология ва нақшаи истеҳсол таҳия карда шуд.

Нахустин маротиба усулҳои таҳлили сифатӣ ва миқдории ЭХММ таҳия карда шуд.

Нахустин маротиба фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ, пешобронӣ ва анксиолитии ЭХММ, омӯхта шуд.

Нахустин маротиба таркиб ва технологияи капсулаҳои ЭХММ бо номҳои шартии «Салвифрон, 200 мг» ва «Салвинорм, 300 мг» таҳия ва хосиятҳои физикию химиявӣ ва фармако-технологии капсулаҳо таҳқиқ карда шуд.

Нахустин маротиба усулҳои таҳлили миқдории капсулаҳо таҳия шуда, мушаххасоти назорати сифат барои маводи тайёри доругии «Салвифрон, 200 мг » ва «Салвинорм, 300 мг» таҳия карда шуд.

Навгонии таҳқиқот бо нахустпатенти Ҷумҳурии Тоҷикистон (№1479, 28.03.2024) тасдиқ шудааст.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот. Аҳамияти назариявии кори диссертатсионӣ дар таҳияи методологияи таҳқиқоти илмӣ доир ба таҳияи шакли сахти маводи дору дар асоси моддаҳои аслашон растанигӣ иборат аст. Аҳамияти илмӣ-амалии кори диссертатсионӣ дар таҳияи ду шакли дору – субстансия (экстракти хушк)-и ЭХММ ва капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ («Салвифрон, 200 мг-и ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг-и ЭХММ») иборат аст, ки барои истифода дар амалияи тиббӣ ҳамчун маводи зиддиилтиҳобӣ, пешоброн ва анксиолитӣ пешниҳод карда мешаванд.

Аҳамияти амалии кор дар он аст, ки натиҷаҳои таҳқиқоти диссертатсионӣ дар раванди таълими кафедраҳои муассисаҳои олии тахассуси фарматсевтӣ истифода бурда мешавад. Натиҷаҳои таҳияи технологияи шакли дору дар раванди таълими фанни технологияи фарматсевтӣ дар Донишгоҳи давлатии

тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино (санади татбиқ № 1-04 аз 20.09.2023) ва кафедраи технологияи фарматсевтӣ, фармакогнозия, ташкил ва иқтисоди фарматсия, фармакология ва фармакологияи клиникӣ, хизмати фарматсевтӣ ва иттилооти фарматсевтии МТҒ "Донишкадаи тиббӣ-иҷтимоии Тоҷикистон" дар рафти омӯзиши фанни технологияи фарматсевтӣ (санади татбиқ № 1/09 аз 31.08.2022) истифода мешаванд.

Технологияи экстракти хушки мармараки мускатӣ ва капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси он дар базаи Парки технологии ДМТ (санадҳои татбиқ № 1-05 аз 13.05.2024 ва № 1-07 аз 28.06.2024) санҷида шудааст.

Тибқи натиҷаҳои таҳқиқот регламенти лабораторӣ истеҳсоли капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ», «Салвинорм, 300 мг ЭХММ» ва лоиҳаи Дастури муваққаттии доруномавии «Экстракти хушки мармараки мускатӣ» таҳия шудааст.

Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда. Муқаррароти асосии кори диссертатсионӣ аз инҳо иборатанд:

Натиҷаҳои муайян кардани миқдори МФБ дар ашёи хоми гиёҳи мармаракие, ки дар Тоҷикистон мерӯяд: қимати миёнаи миқдори маҷмӯи флавоноидҳо дар гиёҳи мармараки мускатӣ аз рӯйи бозҳисоб бо апигенин ва ашёи хоми хушккардашуда 0,75±0,06%-ро ташкил медиҳад; қимати миёнаи миқдори маҷмӯи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ дар гиёҳи мармараки мускатӣ аз рӯйи бозҳисоб бо кислотаи руморан 0,97±0,09%; қимати миёнаи миқдори таннин дар гиёҳи мармараки мускатӣ аз рӯйи бозҳисоб бо пирогаллол ва ашёи хоми хушкардашуда 1,40±0,08%-ро ташкил медиҳад.

Этаноли 70% барои ҳосил намудани ЭХММ экстрагенти нисбатан босамар мебошад, ҳангоми реперколятсия ҳамчун усули истихроҷ ва таносуби ашёи хом: экстрагент 1:6; миқдори маҷмӯи флавоноидҳо аз рӯйи бозҳисоб бо апигенин дар ЭХММ бояд на камтар аз 13,0%-ро ташкил диҳад, маҷмӯи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ аз рӯйи бозҳисоб бо кислотаи руморан на камтар аз 1,2%.

ЭХММ бо вояҳои 100, 200 ва 300 мг/кг фаъолнокии миёнаи

зиддиилтиҳобӣ ва пешобронӣ зоҳир мекунад, вояҳои ЭХММ 300 мг/кг таъсироти миёнаи анксиолитикӣ зоҳир мекунад.

Таркиби ба таври таҷрибавӣ асосноккардашудаи капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ бо номҳои шартии «Салвифрон» бо вояҳои ЭХММ 200 мг (лактоза моногидрат 0,172 г, NaКМС – 0,172 г, дуоксиди силитсийи беоб 0,016 г, Талк – 0,016 г, стеарати магний–0,005 г) ва капсулаҳои «Салвинорм» бо вояҳои ЭХММ 300 мг (лактоза моногидрат 0,122 г, NaКМС – 0,122 г, дуоксиди силитсийи беоб 0,016 г, Талк – 0,016 г, стеарати магний – 0,005 г) мебошад.

Капсулаҳои сахти желатинии ранги сафеди №0, массаи миёнаи таркиби капсулаҳо аз 551 мг то 609 мг (580 мг ± 5 %)-ро ташкил медиҳанд.

Миқдори МФБ дар як капсулаи «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» аз рӯйи ҳисоби вазни миёна бояд: маҷмуи флаваноидҳо на камтар аз 2,56% то 2,83% аз рӯйи бозҳисоб ба апигенин; аз 0,27% то 0,30% маҷмӯи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ аз рӯйи бозҳисоб бо кислотаи руморан дар таркиби капсулаҳо бошад.

Миқдори МФБ дар як капсулаи «Салвинорм, капсулаҳои 300 мг ЭХММ», аз рӯйи ҳисоби вазни миёна бояд: маҷмӯи флавоноидҳо на камтар аз 3,84 % то 4,24% аз рӯйи бозҳисоб бо апигенин ва аз 0,41% то 0,45% маҷмӯи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ аз рӯйи бозҳисоб бо кислотаи руморан дар таркиби капсулаҳо бошад.

Муҳлати нигоҳдории доруи таҳқиқшаванда - 2 сол дар ҳарорати на баландтар аз 25^{0}С ва намии нисби 60 %.

Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳо. Ҳангоми гузаронидани таҳқиқоти таҷрибавӣ ашёҳо, реактивҳо, маводҳо ва таҷҳизоти сертификатсияшуда истифода шуданд. Бо ёрии усулҳои коркарди омори истеҳсолшавандагӣ ва аҳамияти натиҷаҳои таҳқиқотҳо муқаррар карда шуд, ки имкон медиҳад эътимоднокии онҳо ҳисоб карда шавад.

Мутобиқатии диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ (бо шарҳ ва самти таҳқиқот). Соҳаи таҳқиқот ба шиносномаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон доир ба ихтисоси 6D110401 – Технологияи тавлиди

доругӣ, бандҳои 1,3 ва 4 мувофиқат мекунад.

Мувофиқи банди 1. Таҳқиқоти асосҳои назариявии технологияи фарматсевтӣ, валидатӣ, идоракунии хавф, интиқоли технология аз марҳилаи коркарди фарматсевтӣ то ба истеҳсоли силсилавӣ;

Мувофиқи банди 3. Коркарди технологияи ба даст овардани маводи ибтидоӣ ва шаклҳои тайёри доругӣ;

Мувофиқи банди 4. Таҳқиқот оид ба омӯзиши махсусиятҳои технологии ба даст овардани шаклҳои тайёри доругӣ аз намудҳои гуногуни маводи ибтидоӣ, ашёҳо ва моддаҳои ёрирасон.

Саҳми шахсии довталаби дарёфти дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот. Кори диссертатсионӣ таҳқиқоти илмии мустақили баанҷомрасида мебошад, ки ба таҳияи фарматсевтии таркиб ва технологияи шакли дору - капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси субстансияи ЭХММ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд бахшида шудааст. Шахсан аз ҷониби муаллиф ҷустуҷӯҳои иттилоотӣ доир ба мавзуи кори диссертатсионӣ ва таҳлили сарчашмаҳо иҷро карда шуда, маҷмӯи таҷрибаҳои илмӣ доир ба таҳияи технологияи ҳосил намудани ЭХММ гузаронида шудаанд. Аз ҷониби докторант таҳқиқот доир ба таҳияи таркиби капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ мустақилона иҷро карда шуда, хосиятҳои фармакотехнологӣ ва физико-химиявии онҳо омӯхта, инчунин санадҳои технологӣ ва таҳлилӣ барои капсулаҳо таҳия шудааст.

Муайян намудани мақсад ва вазифаҳои таҳқиқот, инчунин муҳокимаи натиҷаҳо ва ҷамъбасти хулосаҳои кори диссертатсионӣ бо иштироки роҳбар ва олимоне, ки якҷоя бо онҳо таҳқиқоти таҷрибавӣ анҷом дода шудаанд ва ҳаммуаллифони нашрияҳои илмӣ мебошанд, иҷро шудаанд. Саҳми бевоситаи муаллиф дар матни диссертатсия, инчунин дар номгӯи интишороти автореферат нишон дода мешавад.

Тавсиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои пажӯҳиши диссертатсия дар конференсияҳои байналмилалӣ ва ҷумҳуриявӣ аз ҷумла: III конференсияи илмию амалии муосири маҷмуаи илм ва амалияи асарҳо (5-30.09.2023, Кутаиси, Грузия), XVII конфронси илмӣ-амалии олимони ҷавон ва

донишҷӯёни МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино (29.04.2022, Душанбе), III конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-амалии Донишгоҳи давлатии тиббии Хатлон (16.12.2022, Данғара), Донишкадаи фарматсевтии таълимӣ ва тадқиқотии Ҷумҳурии Узбекистон (25-26.04.2023), III конференсияи байналмилалии илмӣ-амалии Донишгоҳи фарматсевтии Украина (24.11.2023, Харков), XI конференсияи байналмилалии илмӣ-амалии Донишкадаи техникии Харков (18-19.11.2023), X конференсияи байналмилалии илмӣ-амалии Академия тиббии Қазоқистон (7-8.12.2023, Остона), IV- умин конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-амалии Донишгоҳи давлатии тиббии Хатлон бахшида ба 32-солагии Истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон (22.12.2023, Данғара), XIX – умин конференсияи илмӣ-амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён “Ҷавонон ва инноватсияҳои тиб: бунёди фардо-имрӯз” МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино (3.05.2024, Душанбе) маъруза ва баррасӣ шудаанд.

Интишорот аз рӯйи мавзуи диссертатсия. Доир ба мавзуи диссертатсия 18 корҳои илмӣ, ки аз онҳо 6-то дар маҷаллаҳои тақризшаванда, 12 фишурда дар конференсияҳои илмӣ-амалӣ нашр шуданд ва як нахустпатент барои ихтироот - маводи “Салвифрон” барои табобати бемориҳои гурда (№1479, 28.03.2024 с.) гирифта шудааст.

Сохтор ва ҳаҷми диссертасия. Диссертатсия дар 176 саҳифаи чопи компютерӣ пешниҳод шуда, аз муқаддима, тавсифи умумии кор, шарҳи адабиёт, се боби таҳқиқоти таҷрибавӣ, шарҳи натиҷаҳои таҳқиқот ва рӯйхати адабиёт иборат аст. Диссертатсия аз 26 расм ва 38 ҷадвал иборат аст. Аз 172 адабиёти илмӣ истифода бурда шудааст, ки аз онҳо 58-то бо забонҳои хориҷӣ мебошанд.

БОБИ 1. РАВАНДҲОИ ТЕХНОЛОГИИ ИСТЕҲСОЛИ ШАКЛҲОИ САХТИ ДОРУГӢ

Омили муайянкунандаи пешрафти ҷомеа рушди илму техника, болоравии некуаҳолии аъзои он, инчунин солимии руҳии онҳо мебошад. Дар ин ҷанба рушди илми фарматсевтӣ нақши калидӣ мебозад, зеро таъмини қобилияти кории инсоният бо роҳи таъмини сиҳатӣ ба воситаи дастрасии маводи дорувории босамар вазифаи афзалиятноки илм ва амалияи фарматсия мебошад. Сектори фарматсевтии ватанӣ ҳамчун қисмати муҳими нигоҳдории тандурустӣ тайи солҳои охир таъғйироти ҷиддиро дар самти истеҳсоли ватании маводи дорувории тибқи стандартҳои ҷаҳонӣ аз сар мегузаронад. Бозори муосири фарматсевтии Ҷумҳурии Тоҷикистон дорои номгӯи васеи маводи дорувории аслӣ мебошад, ки самаранокии онҳо дар амал санҷида шудааст. Инчунин, рушди бемайлони илм ва амалияи фарматсия имкон медиҳад, ки номгӯи маводи доругӣ аз ҳисоби ашёи растанигии ватанӣ зиёд карда шавад.

Омили асосии рушди таҳияи фарматсевтии маводи доругӣ истифодаи муносибати методологӣ бо назардошти принсипҳои системаи таъмини сифат мебошад [41,71,109,119]. Дилхоҳ таҳияи маводи доругӣ, аз идея то омодасозии бастаи ҳуҷҷатҳо барои бақайдгирӣ бояд ба таври индивидуалӣ иҷро шавад. Истифодаи қонуниятҳои умуми барои ҳолатҳои индивидуалӣ метавонад боиси норасогиҳои сифати маводи доругӣ ва татбиқи технологияи лабораторӣ он дар шароити саноатӣ гардад [115,139]. Таҳияи маводи доругӣ раванди мураккаби бисёрзинагӣ ва бисёромила буда, мақсади он сохтани доруи босифат ва раванди истеҳсол мебошад, ки бояд истеҳсоли маҳсулоти дорои сифатҳои мақсаднок ва устуворро кафолат диҳад. Фалсафаи асосии таҳияи фарматсевтӣ аз он иборат аст, ки сифат наметавонад дар маҳсулоти тайёр санҷида шавад, яъне сифат бояд дар зинаи аввали давраи ҳаётии дору дар зинаи таҳияи фарматсевтӣ пешбинӣ карда шавад [109]. Дар ҳар сурат, дору бояд тавре таҳия карда шавад, ки талаботи беморро қаноатбахш намояд ва вазифаҳои пешбинишударо иҷро намояд. Маълумоте, ки ҳангоми таҳқиқот дар рафти таҳияи фарматсевтӣ ба даст меояд, барои идораи таваккал дар ҳама зинаҳои давраи ҳаётии дору асос

мебошад [22,23,41,59,72,115]. Дар рафти гузаронидани таҳияи фарматсевтӣ объектҳои асосии таҳқиқот ҷузъҳои маводи доругӣ, шакли дору, раванди технологӣ ва масолеҳи бастабандӣ мебошад. Таҳқиқи таҳияи фарматсевтии маводи доругӣ, пеш аз ҳама бо назардошти самти ҳадафии доруи оянда (пеш аз ҳама роҳҳои пешниҳодшудаи воридкунӣ) иҷро карда мешавад, зеро тибқи муқаррароти биофарматсия, шакли маводи доругӣ ва роҳҳои воридкунӣ яке аз омилҳои муҳими фарматсевтие мебошанд, ки ба дастрасии биологии маводи доругӣ таъсир мерасонанд. Дар раванди таҳияи доругӣ омили муҳим зарурати шадиди тиббӣ ё имконоти тартиб додани доруи нав ё беҳтар намудани доруи кӯҳна, усули муолиҷа мебошад, ки дар ниҳояти кор ба сифати ҳаёт таъсир мерасонад [124-126,130-133,142,143].

Ҷузъи молиявии эҷоди маводи доругӣ ҷои муҳимро ишғол мекунад, зеро маводи доругӣ бояд аз ҷиҳати арзиш барои омма дастрас бошад. Дар ин ҷанба ҳанӯз даҳсолаҳо доруворихое таваҷҷуҳро ба худ ҷалб мекунанд, ки бо истифода аз субстансияи растанигӣ ҳосил карда шудаанд. Ин дар он ҳолат муҳим аст, ки агар сухан дар бораи захираҳои гиёҳии Ҷумҳурии Тоҷикистон меравад, ки ҳамеша бо сарвати наботот ва шароити беназири иқлимӣ машҳур буда, барои ҳосилшавии метаболитҳои ибтидоӣ ва дуюмдараҷаи растаниҳои шифобахш (доругӣ) шароити беназир фароҳам меоранд [42,61,79,96,116,128,165]. Ин барои аз растаниҳои шифобахш (доругӣ) ҷудо намудани моддаҳои фаъоли биологӣ, таҳқиқи онҳо ва ҳосил намудани маводи доруворӣи самарабахши аслии табиатӣ имкониятҳои калон медиҳад [10,81,82,86-89,98,111].

Ҳамчунин қайд кардан зарур аст, ки сол то сол сатҳи корхонаҳои истеҳсолии фарматсевтӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон меафзояд, ки як қисми онҳо, ё ин ки пурра тибқи талаботи GMP тасдиқ карда шудаанд, ё ин ки дар ҷараёни омодагӣ ба тасдиқ қарор доранд, аз ин лиҳоз маводи доруворӣи ватанӣ сифатан аз хориҷӣ камӣ надоранд.

Мушкилоти асосии бозори фарматсевтии Ҷумҳурии Тоҷикистон сатҳи баланди воридот ва паст будани сатҳи корҳои илмӣ-таҳқиқотӣ мебошад. Татбиқи роҳҳои ҳалли ин мушкилот, пеш аз ҳама амнияти тиббии Тоҷикистон

аст. Вобаста ба омилҳои дар боло зикршуда таҳияи доруи ватанӣ дар шакли капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси эсктракти хушки мармараки мускатие (ЭХММ) мебошад, ки дар Тоҷикистон мерӯяд.

1.1. Талабот ба истеҳсол ва тавсифи мухтасари шаклҳои сахти моводи доругӣ

Имрӯз дар шароити сатҳи муосири илм, истеҳсолоти саноатӣ, донишу малакаҳо дар соҳаи доругӣ ва технологияи истеҳсоли онҳо маълум аст, ки сифати моводи доруввориро барои истеъмолкунандаи ниҳоӣ танҳо дар сурати татбиқи тамоми талаботи таҷрибаи пешқадами фарматсевтӣ (GMP), татбиқ ва ҳамоҳангсозии онҳо дар системаи таъминоти фарматсевтии сифат, аз таҳияи фарматсевтии доруи нав таъмин кардан мумкин аст [63,71,109].

Таҳияи доруи нав тибқи талаботи таҳияҳои (Pharmaceutical Development) барои сифати дорувории нав замина мегузорад, зеро дар марҳилаҳои минбаъдаи давраи ҳаёт сифат тибқи бузургиҳои заминавии сифат бо назардошти идоракунии хатарҳо ба танзим даровварда мешавад [124-133]. Илова бар ин, барои ҳадафҳои низоми фарматсевтии сифат дар марҳилаи таҳияи фарматсевтӣ таъмини тадбирҳои мувофиқ доир ба идоракунии хатарҳо зарур аст [72].

Таҳияи фарматсевтии шаклҳои сахти доругӣ (ШСД) бо як қатор усулҳои хосе тавсиф дода мешавад, ки бо хусусиятҳои хоси ин шаклҳо алоқаманданд. Бояд қайд кард, ки ШСД дар ҳаҷми умумии доруворихо зиёданд, зеро онҳо ҳангоми нигоҳдорӣ, интиқол, хеле устувор ва хурдтар буда, барои онҳо интихоби масолеҳи борпечкунӣ ва таъмини борпечи зарурӣ осон аст. Дар байни доруворихои тайёри ШСД ҳиссаи бештарро ҳабҳо ташкил медиҳанд. Ҳамзамон, истеҳсоли ҳабҳо, ҳамчун шакли дору дар тамоми ҷаҳон ба 10-15% меафзояд ва тақрибан 40%-и истеҳсоли доруворихои тайёрро дар ҷаҳон ташкил медиҳад [23,57,59,104,107].

Сабаби афзалияти шакли ҳабшуда дар байни номгӯи умумии доруворихо он аст, ки онҳо бо афзалиятҳои зиёд тавсиф дода мешаванд [30,47,49,51,57]. Пеш аз ҳама – ин афзалият барои истеъмолкунанда мебошад, ки дар байни онҳо

инро қайд кардан мумкин аст: мусоид будан ҳангоми истифода, имконоти таъмини воягирии амиқи моддаи фаъол, имконоти ҳамоҳангсозии якчанд моддаи фаъол дар як ҳаб, имконоти ҳимоя аз ҷузъиёти ангезанда ҳангоми истеъмол, таъмини муҳлати тӯлонии нигоҳдорӣ, хурд будани ҳабҳо, мусоид будан ҳангоми нигоҳдорӣ ва интиқол ва амсоли инҳо. Тағйир додани усулҳои технологӣ ва мувофиқатии таркиботи ҳабҳо имкон медиҳад, ки хусусиятҳои зарурии фармакодинамика ва фармакокинетика интихоб ва танзим карда шаванд ва он имкон медиҳад, ки маҳдудияти таъсир, ихроҷи такмилёфтаи моддаҳои фаъол ё таъсири тамдидёфта, имконоти танзими ихроҷи мунтазами якчанд моддаҳои доругӣ аз ҳабҳо дар фосилаи муайяни вақт дар бадан таъмин карда шавад [100,127,159,170].

Ҳамчунин, бо як қатор афзалиятҳои муҳим технологияи истеҳсоли ҳабҳо тавсиф дода мешавад, ки дар байни онҳо: технологӣ будани шакли ҳабшуда ва имконоти ташкили истеҳсолоти бисёрмаҳсулотӣ дар худи ҳамон як хатти истеҳсолӣ, имконоти технологии ҳимояи маҳсулот аз таъсири муҳити беруна, имконоти истифодаи таҷҳизоти муосири баланди технологӣ дар ҳамаи марҳилаҳои раванди истеҳсолӣ, таъмини самаранокии баланди истеҳсолот, имконоти технологии ҳимояи маҳсулот аз қалбакисозӣ (сохтакорӣ) ва ғайра мебошад.[43,60].

Аммо ҳабҳо дорои баъзе камбудиҳо низ мебошанд, масалан, таъсири ҷузъҳои фаъол дар ҳабҳо хеле суст рушд меёбад, истифодаи шакли ҳабшуда дар тибби атфол (педиатрия) ва пиронсолон (гериатрия) душвор аст, зеро на ҳамаи гурӯҳи беморон ҳабҳоро фурӯ бурда метавонанд, инчунин, ҳабҳоро ҳангоми қайкунӣ ва дар ҳолати беҳушӣ ба организм ворид кардан номумкин аст [47,51,54].

Баъзе камбудиҳои ҳабҳо ҳангоми истифодаи ШСД -и дигар – капсулаҳои сахти желатинӣ, ки истеҳсоли онҳо афзоиши доимиро ҳам микдоран ва ҳам аз рӯйи номгӯй намоиш медиҳанд, мумкин аст баробар карда шавад. Капсулаҳо ШД-и воягиршаванда мебошанд, ки аз омехтаи моддаҳои фаъол ва ёрирасон иборат буда, дар капсулаи дар бадан ҳалшаванда ҷойгир карда шудаанд[59].

Шакли капсулавӣ ба туфайли чунин бартариҳо, мисли имконоти ба даст овардани саҳеҳияти баланди воягирии моддаҳои фаъоли биологӣ, имконоти рӯйпӯш намудани таъм ва бӯйи номатлуби моддаҳои доругӣ, имконоти пур кардани капсулаҳо ҳам бо омехтаҳои хокаҳои хушк ё ҷузъиёти пошхӯранда (масалан, гранулаҳо, микрокапсулаҳо, пеллетҳо ва ғайра) ва ҳам бо моддаҳо ё омехтаҳои ғализи дигар (масалан, пуркунандаҳои ғализ ва часпак), сабукӣ ҳангоми истеъмол аз ҷониби беморон, имконоти дар муддатҳои кӯтоҳ таъмини ҳалшавӣ ва ҷаббиш дар роҳҳои меъдаю рӯда, ё ин ки баръакс – таъмини таъсири тамдидёфта, зуҳуроти хеле босуръати таъсири фармакологии моддаҳои фаъоли аз капсулаҳо хориҷшуда, ки барои онҳо таҳияи пешакии технологӣ пешбинӣ нашудааст, таъмини ҳимояи моддаҳои фаъол ва ёрирасон аз таъсири номатлуби муҳити атроф, имконоти таъмини намуди зоҳирии ҷолиб ва тамғакорӣ бевосита дар капсулаҳо ва ғайра дар технологияи муосири фарматсевтӣ хеле пеш рафтааст [47,57,59,119,159].

Махсусияти капсулаҳо, ҳамчун шакли доругӣ, дар он аст, ки дар онҳо одатан моддаҳои фаъоле ҷой карда мешаванд, ки ба луобпардаҳои ковокии даҳон ва роҳҳои меъдаю рӯда (РМР) таъсири ангезандагӣ мерасонанд, инчунин мумкин аст бо хосиятҳои номатлуби органолептикӣ тавсиф дода шаванд. Аз ин лиҳоз капсулаҳоеро, ки барои истифода тавассути даҳон таъин шудаанд, нахоида бояд фурӯ бурд. Ҳамчунин, кушодани капсулаҳо ва танҳо истеъмоли хокаҳое, ки дар дохили он аст, иҷозат дода намешавад [59,170].

Дар баробари ин, камбудии назарраси капсулаҳои сахти желатинӣ ҳамчун шакли доругӣ ҳассосияти онҳо ба намӣ ва тағйирёбии ҳарорат мебошад, ки дар навбати худ риояи шартҳои муайяни нигоҳдориро талаб мекунад. Инчунин бояд қайд кард, ки желатин ҳамчун ҷузъи асосии аксари капсулаҳо муҳити эҳтимолии афзоиши микроорганизмҳо мебошад, афзоиши онҳо бо илова кардани консервантҳо ба моддаи желатинӣ пешгирӣ карда мешавад [23,38,40,59].

Технологияи истеҳсоли ҳабҳо ва капсулаҳои сахти желатиниро ба як қатор амалиётҳои технологӣ, яъне ба даст овардани омехтае, ки воягирӣ карда

мешавад, муттаҳид кардан мумкин аст. Дар мавриди истеҳсоли ҳабҳо, ин раванди ба даст овардани омехтаи ҳабҳо ва дар мавриди капсулаҳои сахти желатинӣ, ин раванди ба даст овардани масса барои капсуласозӣ мебошад. Махсусият он аст, ки амалиёти мувофиқ барои ба даст овардани масса барои капсуласозӣ ва массаи ҳабҳо, асосан, дар ҳамон як нақшаи дастгоҳӣ ва дар ҳамон як шароити муҳит, ҳангоми иҷрои як намуди нуқтаҳои назорат бо истифода аз як унсури интиқол ва ғайра иҷро карда мешаванд. Аз ин лиҳоз, технологияи ҳосил намудани капсулаҳои сахти желатинӣ ва ҳабҳоро мантиқан дар доираи тайёр намудани омехтаҳо барои капсуласозӣ ва ҳабсозӣ якранг ба назар мегиранд [57,59,119,159].

Ҳангоми таҳияи капсулаҳо дар асоси ЭХММ афзалият ба капсулаҳои сахти желатинӣ дода мешавад, ки бо хосиятҳои органолептикии экстракти хушк ва маҳз таъми тунд ва дигар хосиятҳои физико-химиявие вобаста аст, ки дар боби 4 оварда шудааст. Истифодаи капсулаҳои сахт, ҳамчун шакли дорувории тайёр, имкон медиҳад ҳангоми тавассути даҳон истеъмол намудан ҳисси таъми номатлуб бартараф карда шавад.

1.2. Ҷараёни тағйирёбии равандҳои технологӣ дар истеҳсоли шакли сахти дору

Ҳосил намудани омехтаҳо барои капсуласозӣ ду роҳи асосиро дар бар мегиранд – усули омехтакунии бевоситаи моддаҳо бо минбаъд капсуласозӣ ва усули гранулятсияи пешакӣ бо мақсади ҳосил намудани омехтаи капсула бо хосиятҳои зарурии технологӣ ва капсуласозӣ минбаъда. Гранулятсия, раванди технологии мураккаб бо нозукиҳо, хосиятҳо ва тағйиротҳои зиёд мебошад, ки дар байни онҳо маъмултарашон гранулятсияи намнок ва хушк мебошад. Гранулятсияи пешакӣ имкон медиҳад, ки қабатшавии моддаҳои бисёрҷузъа бартараф карда шуда, нишондиҳандаҳои пошхӯрандагии он беҳтар карда шуда, часпиши зарраҳо дар омехта ва часпиши омехта ба девораи расишхӯрандаи таҷҳизот бартараф карда шуда, баробарии интиқоли омехта ба тана ва капсула таъмин карда шавад [13,136].

Гранулятсияи хушк дар он ҳолатҳо истифода бурда мешавад, ки моддаҳои фаъоли таркиби моддаи доругӣ дохилшуда метавонад ба тағйиротҳои физикӣ ва физикию химиявӣ дучор мегарданд, ки ба пастшавии сифати доруворихои тайёр оварда мерасонанд. Стратегияи муосири ҳосил намудани гранулаҳо бо усули гранулятсияи хушк истифодаи таҷҳизоти фишорандаро мисли компактор (фишордиҳанда), пресҳо барои хиштсозии омехтаҳои хушк, прес-грануляторҳо, дастгоҳҳои муштарак барои гранулятсияи хушк дар бар мегирад, ки дар онҳо раванди ҷафскунии омехтаи хушки пошхӯранда то заррахои калон ё хиштҳо иҷро карда шуда, минбаъд таҷзия ва ба ҷузъҳо ҷудо карда мешаванд [13,22,23,57,59].

Камбудии асосии гранулятсияи хушк дар он аст, ки ҳатто ҳангоми иловаи моддаҳои хушки пайвасткунанда (масалан, селлюлозаи микрокристаллӣ (СМК), макрогола, карбоксиметилселюлоза), ин технология дар бештари ҳолатҳо имкон намедиҳад, ки натиҷаҳои лозимӣ ба даст оварда шавад. Аз ин лиҳоз, чунин технология ба ҳосилшавии натиҷаҳои номувофиқи нишондиҳандаҳои сифати шакли дору (ШД) оварда мерасонад [57].

Аз ин лиҳоз, аксаран ба технологияи гранулятсияи намнок даст мезананд, ки усули нисбатан маъмули ҳосилкунии омехтаи ҳабкунӣ ва омехтаҳо барои капсуласозӣ мебошад. Усули гранулятсияи намнок ба даст овардани омехтаи хокаҳоро бо минбаъд намноккунӣ тавассути маҳлулҳои моддаҳои пайвасткунанда дар бар мегирад, ки дар натиҷаи он часпиши байни заррачаҳои хока ва бузургшавии онҳо меафзояд. Пайвастшавии заррахои хокаҳо аз ҳисоби қувваҳои молекулавӣ, электростатикӣ ва капиллярӣ, инчунин реаксияҳои химиявӣ ба амал меояд. Маҳлул ё суспензияи моеи пайвасткунанда барои он зарур аст, ки заррачаҳои хокаи омехта пайваст карда, гранула ҳосил гардад. Вазн бо намнокии муносиб омехтаи намнок ва сахт мебошад, ки намечаспад, аммо ҳангоми фишориш (куфтан) дар пораҳои алоҳида таҷзия мешавад, илова бар ин ғурӯшаҳосилшавии пурра ё алоҳидаи омехта истисноcт, тақсимшавии яклухти омехтаи хокаҳо ва часпакии зарурии омехта ба даст меояд [13,57,59].

Интихоби таркиби маҳлули намноккунанда ё суспензия барои

гранулятсия, миқдори муносиби намӣ, инчунин усулҳои технологии ҷорӣ намудани он ва зарурати назорат ба таври таҷрибавӣ муайян карда шуда, вазифаҳои асосии рушди фарматсевтии ШСД мебошанд.

Қадамҳои навбатии технологӣ раванди хушксозии гранулаҳо бо минбаъд дараҷабандии онҳо мебошанд, ки имкон медиҳад қобилияти пошхӯрандагии онҳо зиёд карда шавад.

Якҷинсагии гранулаҳо дар раванди гранулятсияи намнок бо якчанд усулҳо ба даст оварда мешавад. Дар байни онҳо усули фишориш (молишдиҳӣ)-и омехтаҳо дар грануляторҳо бо минбаъд хушксозӣ дар хушккунандаҳо ва усули ҳосил намудани гранулаҳо бо истифодаи омехтакунак-грануляторҳои баландсуръат мақбултар буда, имкон медиҳанд амалиёти омехтакунӣ, намноккунии омехтаҳо, гранулятсия ва хушксозии гранулаҳо дар таҷҳизоти ягона гузаронида шаванд.

Хушксозии гранулаҳои намнок бо истифодаи таҷҳизоти махсус барои хушксозӣ гузаронида мешавад. Дар замони ҳозира дар корхонаҳои фарматсевтӣ то ҳол дастгоҳҳои хушксозии рафдор бо принсипҳои мухталифи гармунӣ истифода бурда мешаванд. Бо назардошти талаботи истеҳсоли муосири фарматсевтӣ, истифодаи чунин навъи таҷҳизот барои бештари маводи доругӣ гузаронидани амалиёти хушксозиро дар шакли зарурӣ имкон намедиҳад, инчунин таъмини устуворӣ ва иҷрои раванди пурраро номумкин мегардонад. Хушккунакҳои рафдор низ бо хароҷотҳо ва меҳнатталабии зиёд тавсиф дода мешавад ва раванди хушксозӣ бошад вақти зиёдро талаб мекунад [13,57,127,140].

Вобаста ба зарурати тасдиқи раванди технологӣ ва душвориҳо, ки истифодаи таҷҳизоти дастиро дар бар мегирад, корхонаҳои фарматсевтӣ, сарфи назар аз таркиботи иқтисодӣ, бештар таҷҳизоти муосири баландтехнологиро истифода мебаранд, зеро таъмини сифати устувори маводи доругӣ тавассути тадбирҳои муштарак ба даст меояд. Аз ин лиҳоз, дар қитъаҳои истеҳсолӣ дастгоҳҳое истифода мебаранд, ки дар шароитҳои худкор ва принсипҳои кор дар хушксозии гранулаҳо дар ҳолати моеъшакл дар сели ҳавои тозаи гарм,

масалан, хушккунакҳои навъи РП-30, РП-60, СП-100 асос меёбад. Дастгоҳи навъи мазкур имкон медиҳад хушксозии гранулаҳо дар реҷаҳои пасти ҳароратӣ дар ҳудуди ба ҳисоби миёна аз 30 то 60^{0}С, ба муҳлати 30 дақиқа гузаронида шуда, намнокии ибтидоии омехтаи ҷузъҳои хушк ба даст оварда шавад. Технологияи зикршуда вобаста ба имконоти раванди худкор барои ҳосил намудани гранулаҳо сифати зарурӣ дар шароитҳои сарфаҷӯӣ имкониятҳои хубро ба миён меорад [139,148,157,163,175].

Сатҳи навбатии таҷҳизоти баландтехнологии раванди гранулакунӣ имкон медиҳад, ки на танҳо амалиёти хушккунӣ, балки инчунин амалиёти намноккунӣ, ғурӯшасозӣ ва хушк кардани гранулаҳо, инчунин дар ҳолати зарурӣ рӯйпӯшкунии гранулаҳо пайваста дар як дастгоҳ ва дар як даври технологӣ анҷом дода шавад. Раванди технологӣ комилан худкор буда, борбардорӣ ва борфарорӣ бо истифода аз таҷҳизоти бардорандаю нақлиётӣ, ё ин ки бо ёрии низоми вакуумӣ иҷро карда мешавад [76].

Истифодаи таҷҳизоти муосир имкон медиҳад гранулаҳои аз ҷиҳати ҷузъиёт, шакл ва андозаҳои додашудаи якҷинса ҳосил карда шавад, ки ба кори муътадили дастгоҳҳои капсулапуркунанда ва прессҳои ҳабсоз, аз ин лиҳоз ба муътадили раванди технологӣ ва кафолати сифати маҳсулот мусоидат менамояд. Хушккунак – грануляторҳо дар қабати моеъшакл ё таҷҳизоти навъи «single pot granulation» (раванди омехтакунӣ, грануласозӣ ва хушксозӣ дар як дастгоҳ), имкон медиҳанд аз раванди ҳосил намудани гранулаҳо якчанд таҷҳизот бекор карда шуда, муҳлати раванди технологӣ кам карда, масоҳати кории ҳуҷраҳои «тоза» кам карда шавад [119,170].

Одатан чунин таҷҳизот бо арзиши аслӣ фарқ мекунад, сохти вай мураккаб буда, асосан аз рӯйи фармоиши инфиродӣ ва тибқи вазифаи техникии истеҳсоли мушаххас тархрезӣ карда мешавад. Ин дар навбати худ, гузаронидани чорабиниҳои махсусро доир ба васл, тасниф, истифода ва хизматрасонӣ талаб мекунад. Аммо яке аз афзалиятҳои бечуну чарои истифодаи омехтакунак-грануляторҳо ва хушккунак-грануляторҳо имконоти ҳосил намудани маҳсулоти босифат дар шароитҳои истеҳсолоти ба талаботи GMP

ҷавобгӯ мебошад [63,67,69,76].

Тибқи даври раванди технологӣ, гранулаҳои хушккардашуда бо истифодаи дараҷабандҳо дараҷабандӣ карда мешаванд. Аз сабаби он, ки гранулаҳо пас аз хушксозӣ сатҳи шахшӯл дошта, пуркуниро ҳангоми воягирӣ (андозагирӣ) ё ҳангоми воягирӣ ба матриса барои таъмини саҳеҳии кори дастгоҳи воягир, ҳангоми ҳабсозӣ душвор мегардонад, гранулаҳои дараҷабандишуда дар омехтакунакҳои мувофиқ чангпӯш (равғанмол) карда мешаванд. Гранулаҳои чангпӯшшуда, яъне омехтаҳои тайёр барои капсуласозӣ ё ҳабсозӣ, ба марҳилаи ҳосилкунии ШД интиқол карда мешаванд [13].

Барои маҳсулоте, ки ба таъсири муҳити атроф ва ҳарорат ҳассос аст (масалан, маҳсулоти растанигӣ), ҳамчунин мумкин аст, усули грануласозӣ бо қабати моеъшакл истифода бурда шавад. Ба туфайли пошиши маҳлулҳо ва суспензияҳое, ки аз моддаҳои доругӣ ва ё ёрирасон иборат мебошанд, зарраҳо дар қабати моеъшакл бо лавҳаҳо (плёнкаҳо) то он замон пӯшонида мешаванд, ки «зарра»-и андозаи зарурӣ ба даст наояд. Дар натиҷаи грануласозӣ бо усули пошиш гранулаҳои гирди сохти хурди маҳлулшавандагии хуб ва устувории баланд ба соишхӯрӣ ҳосил мекунанд. Ҳангоми истифодаи технологияи муайян ва моддаҳои ёрирасон бо чунин усул мумкин аст гранулаҳо бо моддаҳои фаъоли хориҷшудаи идорашаванда, масалан, барои ба даст овардани ретард-ли рапид-маводи доругӣ, ҳосил карда шаванд [13,14,19,22,51].

Қайд намудан зарур аст, ки технологияи маъмулии грануласозии намнок на ҳамеша талаботи танзимкунандаи ШСД-ро қаноатманд мекунанд, зеро истифодаи амалиёти намноккунӣ, хушксозӣ, гармкунӣ ва дигар таҳияи иловагии моддаҳои фаъол ва ёрирасон ба талафи устувории маводи дорувории тайёр, зиёдшавии миқдори ғашҳо ва ҳосилшавии ғашҳои нав ва аксаран номаълум ва ҳамин тариқ пайдоиши заминаҳои ногузирии ҳосилшавии маҳсулоти сифатнок, бехатар ва самаранок оварда мерасонанд. Аз ин лиҳоз, тамоюлоти муосири ҷаҳонӣ дар технологии ҳосилкунии ШСД баҳри истифодаи усулҳои ҳамаҷониба барои таъмини имконоти истифодаи технологияи воягирии бевосита барои капсулаҳои сахти желатинӣ ва фишориши бевосита

барои истеҳсоли ҳабҳо равона карда шудааст [23,57,59].

Технологияи зикршуда нисбати дигар усулҳои ҳосилкунии ШСД як қатор афзалиятҳоро дорост. Бартараф намудани шароити стресс барои моддаҳои фаъол ва ёрирасон дар ҷараёни раванди технологӣ, чун қоида ба беҳтар шудани нишондиҳандаҳои устуворӣ ҳангоми нигоҳдории маҳсулоти мобайнӣ ва доруворихои тайёр мусоидат мекунад. Ҳангоми истифодаи технологияи фишориши бевосита ва капсуласозии бевосита далели сарфаи захираҳо, маҳз сарфаи энергетикӣ, ҳайати шахсӣ ва вақт барои истеҳсоли маҳсулот манфиатовар аст. Ин технология имкон медиҳад, ки миқдори ками таҷҳизот ва ҳуҷраҳо истифода бурда шавад, ки дар навбати худ сарбории раванди истеҳсолиро аз ҳисоби бекор кардани як қатор амалиётҳои технологӣ, кам кардани миқдори чораҳои зарурии назоратӣ дар раванди истеҳсолот, инчунин содатар кардани амалиёти тозакорӣ ва аз ин рӯ камшавии хатари олудашавӣ (ифлосшавӣ)-и такрорӣ кам мекунад [69,71,109].

Технологияи капсуласозии бевосита (усули воягирии бевоситаи омехта дар танаи капсула) дар он анҷом меёбад, ки ҳангоми ҳосил намудани модда ЭХММ-ро бо миқдори зарурии моддаи ёрирасон то ба даст омадани тақсимшавии баробари моддаҳои фаъол дар омехта меомезанд, сипас дар дастгоҳҳои капсулапуркунанда воягирӣ мекунанд. Ба он нигоҳ накарда бештари моддаҳои фаъол худ ба худ барои истифода дар технологияи воягир бевосита дар капсулаҳо номувофиқанд, тадбирҳо барои ҳосил намудани ШД дар асоси онҳо ба муносибгардонии дорухатҳо (дастурамалҳо), технология ва равандҳои истеҳсолӣ ниёз доранд, истеҳсолкунандагони доруворихо маҳз ба чунин технология ҳадаф мегузоранд [74].

Гузариши техникӣ аз усули грануласозии намнок ба воягирии бевосита ё усули методу фишориши бевосита барои истеҳсолкунандагони ШСД кӯшиши зиёдеро талаб намекунад, зеро асосан онҳо тамоми занҷири зарурии таҷҳизотро доранд. Барои ташкили дурусти чунин истеҳсолот, асосан, дар тағйир додани самти технологияи истеҳсолӣ, душвориҳои хосае талаб карда намешавад. Дастгоҳҳои муосири ҳабсозӣ имкон медиҳанд қисматҳои зарурӣ барои

истеҳсоли маводи доругӣ бо қиматҳои додашудаи сифат ба даст оварда шавад. Дар ҳолати тағйирёбии раванди технологӣ кӯшишҳои асосӣ бо муносибгардонии таркиби моддаҳои ёрирасоне алоқаманд аст, ки имкон медиҳанд капсуласозӣ фишориши бевосита ва зарурати ворид намудани тағйиротҳо дар парвандаи бақайдгирӣ барои маводи доругӣ истифода бурда шавад [14,43,47].

Омехтаҳои мувофиқи бе гранула мумкин аст бо роҳи илова намудани моддаҳои ёрирасоне ба даст оварда шавад, ки хосиятҳои технологии омехтаро беҳтар мегардонанд. Бо сабаби ин ҳолатҳо бозори моддаҳои ёрирасони такмилёфтае, ки имконияти таъмини технологияи капсуласозии бевосита ҳабсозиро ба миён меорад, рушд ёфтааст [14,30,140,170].

1.3. Хосиятҳои фармако-технологӣ ва тавсифоти физико-химиявии хокаҳо ва аҳамияти онҳо ҳангоми интихоби технологияи истеҳсоли шаклҳои сахти маводи доругӣ

Хосиятҳои технологии хокаҳое, ки дар технологияи капсуласозии бевосита асосианд ба таври зайл сурат мегиранд. Андозаи зарраҳои субстансия дар ҳудудҳои васеъ тағйир мeёбанд, аммо муқаррар карда шудааст, ки заррачаҳои андозаашон хурд (камтар аз 0,2 мм) сатҳи нобаробар доштa метавонанд, аз ин лиҳоз байни онҳо шароитҳои соиш ба миён меоянд. Аз ин сабаб, ҳангоми истеҳсоли шакли капсулашуда, нишондиҳандаи таркиби гранулометрии хока омили муҳим буда, ба нишондиҳандаи пошхӯрандагири хока, аз ин лиҳоз ба нишондиҳандаи сифати омехтаи технологии ҳосилшуда ва ба нишондиҳандаи якҷинсагии воҳидҳои воягиршуда таъсир мерасонад. Ҳамчунин қайд кардан зарур аст, ки таъсири таркиби гранулометрии хока ба устувории кори дастгоҳҳои капсулапуркунанда, бахусус ба нишондиҳандаҳои дурустии воягирии омехта мусоидат мекунад [40,43,50,54,62].

Нишондиҳандаҳои беҳтарини пошхӯрандагӣ хокҳои бо таҷзияшавии дурушт ва шакли баробармеҳвари зарраҳо ва сӯрохдории хурдро тавсиф медиҳанд. Омехтаи якҷинсаеро, ки аз ҷузъҳои бо тағйирёбии бузурги андозаи зарраҳо таркиб ёфтаанд, ба даст овардан номумкин аст. Дар чунин ҳолатҳо

илова намудани моддаҳои ёрирасоне талаб карда мешавад, ки қобилияти беҳтар намудани омехтаи хокашаклро доранд [103].

Ҳангоми таҳияи фарматсевтии технологияи истеҳсоли шакли капсулашаванда ва интихоби таҷҳизоти мувофиқ ба назар гирифтани нишондиҳандаҳое, ки қобилияти ҷафсшавӣ (фишурдашавӣ)-и омехтаҳои хокашаклро тавсиф медиҳанд, муҳим аст – ин фарқияти байни зичии хокаи озода рехташуда ва зичии пас аз ҷафсшавии он рехташуда мебошад. Зичии рехташавӣ яке аз тавсифоти хосиятҳои хокаҳои пошхӯранда буда, аз шакли зарраҳо, тақсимшавии онҳо аз рӯйи андозаҳо, зиччӣ, намнокӣ, таҷзияшавандагӣ ва сатҳи хоси онҳо вобаста аст. Интихоби андоза (ҳаҷм)-и канали матрисавии дастгоҳи ҳабсозӣ ё андозаи капсулаҳо ҳангоми капсуласозӣ аз рӯйи нишондиҳандаи ғализии рехташавӣ иҷро карда мешавад. Шакли зарраҳо, қобилияти онҳо ба омехташавӣ ва пурзуршавӣ (деформатсия) бо таъсир фишор ба қобилияти моддаҳои хокашакл таъсир мерасонад. Ин боз як маротибаи дигар аҳамияти коэффитсиенти ҷафсшавӣ/фишоришро дар технологияи ШСД ба хотир меорад. Мисли оне, ки барои истеҳсоли ҳабҳо алоқамандии бевоситаи байни коэффитсиенти ҷафсшавӣ ва вақт, пурзӯршавии фишориш дар дастгоҳи капсуласозӣ, инчунин вобастагии қувваи теладиҳии ҳабҳо аз канали матрисавӣ ҷой дорад [101,103,117].

Нишондиҳандаи технологии муҳими дигар, ки барои истеҳсоли ШСД хос аст, нишондиҳандаи пошхӯрандагӣ (ҷоришавандагӣ) мебошад. Пошхӯрандагӣ ин қобилияти аз таҷҳизоти воягирии дастгоҳи капсуласозӣ пошхӯрии омехтаи хокашакл мебошад ва воягирии баробарро таъмин мекунад [57,101].

Нишондиҳандаҳои пошхӯрандагӣ аз як қатор омилҳое вобаста аст, ки муҳимтаринашон инҳоянд – таркиби гранулометрӣ ва намнокии омехта, инчунин коэффитсиенти соиш, ки байни худи зарраҳои хока ё омехтаи онҳо, мисли оне, ки байни зарраҳо ва сатҳи дастгоҳи расишхӯранда ба миён меоянд. Ҳамчунин андоза ва шакли зарраҳо омили муҳим мебошад, масалан, зарраҳои куррашакл бо хосиятҳои махсуси пошхӯрандагии тавсиф дода мешаванд [5,44,107].

Пошхӯрандагӣ, ҷоришавандагии омехтаҳо аз рӯйи нишондиҳандаи Карра (Carr index), бо номи нишондиҳандаи фишурдашавии хока, инчунин коэффитсиенти Гауснер (Hausner ratio) баҳо дода мешавад, ки дар асоси он ҷадвали мувофиқи пошхӯрандагии хока таҳия карда шудааст [101].

Ба хосиятҳои физико-химиявии ЭХММ-и хокашакл чунин хусусиятҳо, мисли ҳалшавандагӣ, ҳарорати гудозиш, андоза ва шакли заррахои хока, сатҳи хоси заррахо, зиччии аслӣ, қувваи часпиш, инчунин намнокшавӣ, гигроскопият (дараҷаи намнокшавӣ), лиофилият (ҳалшавандагӣ), оби кристаллизатсионӣ ва ғайра мансуб дониста мешаванд. Барои хокаҳои кристалии субстансияҳо тавсифоти сохтории панҷараи кристалии онҳо муҳим аст [85,103]. Тавсифоти физико-химиявии субстансияҳо нуқтаи ибтидоӣ дар таҳияи таркиб ва технологияи ба даст овардани ШД мебошад.

Дар доираи таҳияи таркиби маводи доругӣ ва технологияи тайёр намудан дар асоси моддаи фаъол бо сохтори кристаллӣ таҳлили пурраи хусусиятҳои кристаллографие мақсаднок аст, ки ба ҳар як моддаи алоҳидаи ба таркиби дору дохилшаванда хос мебошанд [97,103].

Намунаи шарти истифодаи воягирии бевоситаи капсулаҳо ё технологияи фишурдани бевосита ин хусусиятҳои физикию химиёвии ҷузъҳои фаъоли фарматсевтӣ, мисли қобилияти реактивии баланд ва ҳалшавандагии баланд мебошад, ки истифодаи технологияи классикии гранулятсияи намнокро ғайриимкон месозад. Амалиёти технологие, ки намнокшавии омехтаи хокаро дар бар мегирад, боиси ҳалшавии моддаи фаъол ва аз ин лиҳоз имконнопазирии ҳосил намудани маводи доругӣ мегардад. Равандҳои гармидиҳӣ ҳангоми хушк кардани гранулаҳо метавонанд равандҳои таҷзияи моддаҳои фаъоли биологиро беҳтар гардонад, ки ин махсусан дар истеҳсоли маводи доругӣ дар асоси моддаҳои растаниҳои доругӣ муҳим аст. Инчунин он далелро ба назар гирифтан лозим аст, ки ҳангоми дар хушккунакҳои рафдор хушк кардан ғурӯшаҳо (гранулят) муддати тулонӣ ба таъсири муҳит дучор шуда, метавонад нишондиҳандаҳои устувориро низ бад кунад [103].

Маҳз хосиятҳои физико-химиявии субстансияҳо дар аксари ҳолатҳо

технологияи ҳосилшавии ШСД-ро пешакӣ муайян мекунанд. Аз ин лиҳоз таҳияи фарматсевтӣ таҳқиқи муфассали хосиятҳои моддаи фаъоли ибтидоиро бо мақсади таҳияи таркиби муносиби дору, дарёфти роҳҳои нав ва ҳалҳои технологӣ ҳангоми таҳияи таркиб ва технологияи маводи доругӣ бо мақсади истиқрори реҷаҳои технологӣ ва стандартизатсияи хусусиятҳои сифатноки ҳам маҳсулоти мобайнӣ ва ҳам маводи дорувории тайёрро талаб мекунад [13,14,22,23,44,109,112].

1.4. Самтҳои таҳияҳои фарматсевтӣ ҳангоми истифодаи моддаҳои муосири ёрирасон ва ба даст овардани дорухати истеҳсолӣ дар асоси экстракти хушки мармараки мускатӣ

Таҳияи технологияи капсулаҳои сахти желатинӣ, то дараҷаи зарурӣ аз муносибгардонии хосиятҳои технологии омехтаҳои капсулаҳо бо роҳи интихоби моддаҳои ёрирасони мувофиқ бо мақсади таъмини устуворӣ ва бефосилагии раванди технологӣ ва мувофиқан таъмини нишондиҳандаҳои устувори сифати маҳсулоти мобайнӣ ва маводи доруворӣи тайёр вобаста аст [22,23].

Усули муштараки бисёромила ба таҳияи фарматсевтии таркиб ва технологияи капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ асоси сифати маводи доругӣ ва калиди муваффақият ҳангоми васеъ кардан ва интиқоли технология дар истеҳсоли маводи доруворӣи таҳияшаванда ва кафолати устуворӣи раванди истеҳсолот мебошад [71,74,76,109,117,139].

Ҳангоми интихоби моддаҳои ёрирасон бояд қоидаи тағйирёбии муътадил ва пешгӯишавандаи хусусиятҳои моддаҳои ёрирасон (эксипиент) дар таҳқиқот интихоб карда шаванд, ки метавонанд ба хусусиятҳои технологии дар раванди ба даст овардани ТШД таъсир расонанд [30]. Бо мақсади аз байн бурдани хатари набудани ҳолатҳои имконпазири моддаҳои ёрирасон аз ҷониби таъминкунандагон интихобшуда барои таҳияи таркиби капсулаҳо дар асоси ЭХММ, интихоби моддаҳои ёрирасон дар шароитҳои тайёр намудани миқдори кифояи истеҳсолкунандагон муҳим аст.

Барои таҳияи дастурамалҳои истеҳсолӣ, ки хусусиятҳои зарурии массаро

барои капсуласозӣ муайян ва таъмин кунад, аввал номгӯи моддаҳои ёрирасонро бо назардошти таъиноти функсионалии онҳо ҳамчун як қисми таркибии шакли тайёри маводи доругӣ муайян кардан лозим аст [30].

Барои истеҳсоли капсулаҳо бо истифода аз технологияи бевоситаи капсуласозӣ, моддаҳои ёрирасоне истифода мешаванд, ки ҳадафҳои муайяни функсионалӣ доранд. Бо назардошти таносуби имконпазири миқдорӣ дар таркиби массаи капсула, ба пуркунандаҳо - моддаҳое, ки хосиятҳои технологии омехтаро муайян мекунанд ва массаи зарурии шакли маводи доруввориро ифода мекунанд, диққати махсус дода мешавад. Дар байни пуркунандаҳо ҷои муҳимро СМК ишғол мекунад, ки ба осонӣ деформатсия ё таҷзия мешавад, ки боиси боэътимод пайваст шудани ҷузъҳои омехта, инчунин намаки натрийи карбоксиметилселлюлоза (NaKMC), лактоза, глюкоза, сахароза ва ғайра мегардад. Пуркунандаҳо низ бояд воридоти боэътимоди омехтаро таъмин кунанд, яъне ба омехта пошхӯрандагии мувофиқро барои капсуласозӣ диҳанд [4,30,140].

Дар технологияи ба даст овардани ТШД нақши муҳимро нармкунандаҳо - моддаҳое мебозанд, ки барои ихроҷи ҷузъҳои фаъоли фарматсевтӣ аз ШД масъуланд. Мисоли чунин ҷузъиёт крахмал шуда метавонад, аз ҷумла, оҳар (крахмал)-и ҷуворимакка, картошка, гандум ва биринҷ, крахмали желатиншуда, инчунин дар СМК ва ғайраро истифода бурдан мумкин аст [4].

Барои беҳтар кардани намнокшавӣ ва обгузаронӣ ба таркиби омехтаи капсулаҳо қанд, глюкоза, твин-80, ПЭГ-400, равғани гидрогенизатсияшудаи беданҷир (муҳсил), лаурилсулфати натрий ва натрий крахмал гликолят ворид мекунанд. Таҷзияшавиро ҳамчун марҳилаи якуми раванди ҳалшавӣ ҳисоб кардан мумкин аст, ки намояндагони таҷзиякунандаҳои муосир (супертаҷзиякунандаҳо) натрий кроскармеллоза, гликолити крахмали натрий ва як гуруҳи кросповидонҳо мебошанд, ки намояндагони васеи онҳо плаздонҳои навъи мухталиф, коллидонҳо ва ғайра мебошанд [14,30,57,62,103,140].

Барои ҳосил намудани омехтаҳои босифати капсулавӣ аз нуқтаи назари таъмин пошхӯрандагии муносиб ва бартараф намудани часпиш ба девораҳои

таҷҳизот як навъ моддаҳои зиддисоиш (лағжанда) истифода бурда мешаванд, ки дар ин байн мавқеи хосаро аэросил (дуоксиди силитсийи коллоидии беоб ва обдор), талқ ва стеаратҳо (кислотаи стеарин, стеарати калтсий, стеарати магний) ишғол мекунанд. Дар истеҳсолот бо истифодаи дастгоҳҳои баландсуръати капсулапуркунанда нишондиҳандаҳои пошхӯрандагӣ хеле муҳиманд. Технологияи воягирии бевосита дар интихоби моддаҳои зиддисоиш таваҷҷуҳи хосаеро талаб мекунад, ки аз ҳисоби ба зарраҳои омехта часпиданашон соиши байни зарраҳоро кам мекунанд ва нишондиҳандаҳои фармакотехникии омехтаро беҳтар мегардонанд [30,57,62]. Дар технологияи ҳосил намудани ШСД ҳамчун моддаҳои лағжанда, ҳамчунин моддаҳои ёрирасони имконпазир (монанд), мисли кислотаи стеарин, стеарилфумарати натрий, беганати натрий истифода бурдан мумкин аст. Асосан миқдори воридкунии моддаҳои молиданӣ 0,3 – 2 % ташкил медиҳад, аммо ҳангоми таҳияҳои фарматсевтӣ миқдори воридкунии чунин моддаҳои ёрирасон ҳамеша таҳқиқотҳоро бо мақсади муносибгардонӣ дастурамалҳо талаб мекунанд, зеро дар ҳолати пастшавии миқдори моддаҳои ёрирасон омехтаи барои капсуласозӣ лозим нишондиҳандаҳои ғайриқаноатбахши пошхӯрандагӣ дошта метавонанд ва аз ин лиҳоз, қатъи ғайриихтиёрии дастгоҳҳо ва мушкилиҳо дар воягирӣ (андозагирӣ) ба миён меояд. Аз дигар ҷониб, аз ҳад зиёд будани миқдори моддаҳои молиданӣ ба номувофиқатии худи шакл, аз ҷумла аз рӯйи нишондиҳандаҳои ҳалшавандагӣ оварда мерасонад [30,140].

Бо назардошти хосиятҳои функсионалии болозикри моддаҳои ёрирасон ва далели оне, ки вазифаи ҳар як моддаи ёрирасон дар истеҳсолот ва хосиятҳои ШСД хеле ба хубӣ омӯхта ва дар амал таҳқиқ шудааст, бо назардошти махсусияти хосиятҳои физико-химиявӣ ва фармакотехнологии ЭХММ, тавсифи яктарафаи вазифаи ҳар як моддаи ёрирасон дар таркиби капсулаҳо хатост. Ҳамин тариқ, шарти муҳими истифодаи моддаҳои ёрирасони мувофиқ зарурати гузаронидани ҳаҷми пурраи таҳқиқоти фармакотехнологӣ дар ҳамоҳангӣ бо хосиятҳои субстансияи ЭХММ, муқаррар намудани ҳаҷми зарурии бузургиҳои назоратшаванда барои идоракунии хатарҳо, бо таваҷҷуҳ ба истеҳсолкунандагон

ва таъминкунандагони моддаҳои ёрирасон мебошад [43,51,54,62].

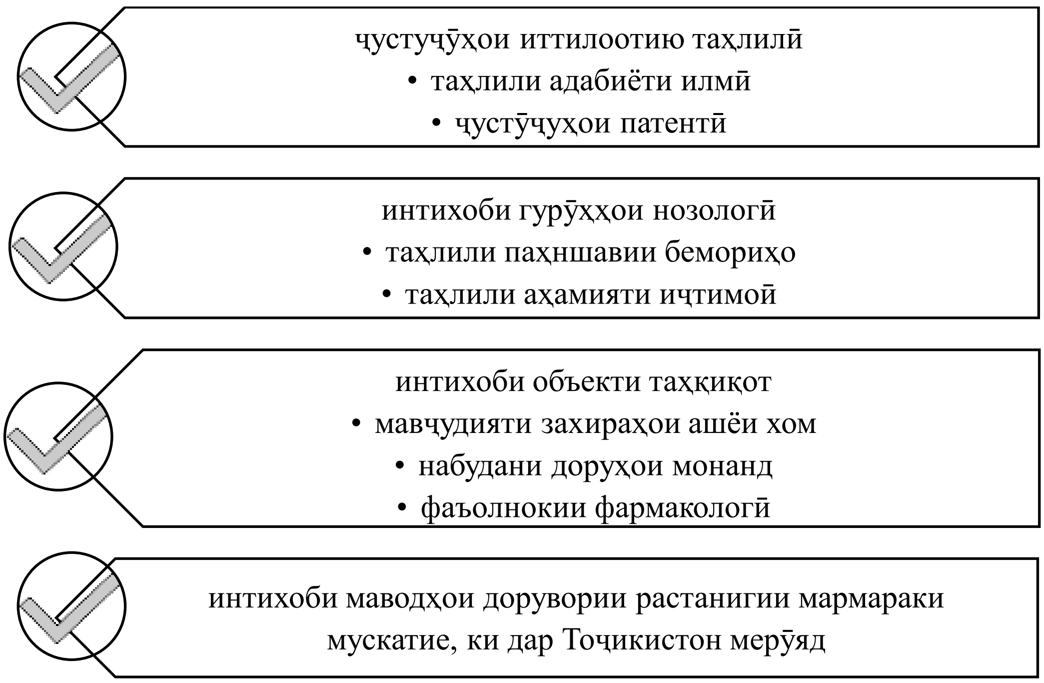
Ҳамин тариқ, истифодаи усулҳо дар интихоб ва пешгӯии хосиятҳои вазифавии моддаҳои ёрирасон дар мувофиқат бо таҳқиқи хосиятҳои ЭХММ дуруст мебошад. Маҳз чунин усули умумикунанда метавонад ҳамчун таҳқиқи иловагӣ доир ба таҳқиқи хосиятҳои кристаллографии ЭХММ хизмат кунад, ки имкон медиҳад дастурамалҳои муносиби истеҳсоли капсулаҳоро ҳамзамон бо таҳқиқи бузургиҳои фармакотехнологӣ пешгӯӣ карда, таркиби муносиби капсулаҳо ба даст оварда шаванд.

БОБИ 2. АСОСНОККУНИИ КОНСЕПСИЯИ ТАҲҚИҚОТ. ОБЪЕКТҲО ВА УСУЛҲОИ ТАҲҚИҚОТ

2.1. Асосноккунии методологияи умумии таҳқиқот

Марҳилаи аввали таҳияи фарматсевтии маводи доругӣ мувофиқати талаботи Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолиро ба маводи доругӣ ва самтҳои илмии олимон дар ҷустуҷӯи субстансияҳои фаъоли фармакологӣ, инчунин шароитҳои мавҷуда барои истеҳсолот мебошад. Аз сабаби хусусиятҳои миллии Ҷумҳурии Тоҷикистон, истифодаи захираҳои маводи доругӣ растанигӣ ҳамчун қобилияти тавоно барои рушди истеҳсолоти фарматсевтии ватанӣ ва таъмини аҳолӣ бо дорувориҳои самаранок ва дастрас мебошад.

Интихоби ашёи хоми растанигии мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, дар асоси маълумотҳои илмӣ, патентӣ, маълумоти адабиётҳо амалӣ гардонида шуда, бо як қатор омилҳо ифода ёфтааст: фаъолнокии фармакологӣ, бехатарӣ, мавҷудияти ашёи хоми ватанӣ ва имконоти парвариш намудани ашёи хоми растанигӣ мебошад (Расми 2.1).



Расми 2.1. - Консепсияи интихоби объекти таҳқиқот

Ҳамин тариқ, дар асоси суханҳои болозикр, дар назди муассисаҳои фарматсевтӣ вазифаи таҳияи таркиб ва технологияи капсулаҳо дар асоси субстансияҳое, ки аз мармараки мускатӣ гирифта шуда, дар Тоҷикистон мерӯяд, гузошта шудааст.

Таҳқиқоти илмӣ доир ба сохтани капсулаҳо бо ЭХММ бояд пеш аз ҳама дар хосиятҳои фармакологӣ, физико-химиявӣ ва фармако-технологии субстансияи доругӣ асос ёбад. Қонуниятҳои асосии ин ҷанба дар боби 1 ва 3 оварда шудааст, ки дар асоси методология ва алгоритми ташкили капсулаҳо бо мавҷудияти ЭХММ қарор дорад.

Таҳқиқоти илмӣ тибқи талаботи таҷрибаи зарурии фармасевтӣ (GMP) иҷро карда шудаанд, ки ба марҳилаи таҳияи фарматсевтӣ (Pharmaceutical Development) ва интиқоли технологияи (Technology Transfer) дахл доранд. Принсипҳо ва муқаррароти умумии таҳияҳои фарматсевтӣ дар дастурамали ICH Q8 муайян карда шудаанд ва тавсияҳо доир ба интиқоли технологияро бошад дар дастурамалҳои ICH, ҳисоботи техникии WHO, инчунин тавсияҳои техникии баъзе иттиҳодияҳои касбӣ (аз ҷумла ISPE – International Society for Pharmaceutical Engineering) дарёфт кардан мумкин аст.

Вазифаи кори диссертатсионӣ ва мувофиқан таҳияи фарматсевтии ташкили маводи дорувории сифатнок, равандҳои истеҳсолот (технологияи истеҳсолот), муайянкунии нишондиҳандаҳои сифат ва усулҳои назорати онҳо мебошад. Маълумот ва донишҳое, ки ҳангоми таҳқиқоти амалӣ ба даст омадаанд, пойдевори дарки илмии қонуниятҳои рафтори раванди технологӣ ва таҳлили хатарҳо буда, барои таҳияи ҳуҷҷатҳои меъёрӣ-технологӣ ва таҳлилӣ (ТНД, УНС (усулҳои назорати сифат)) мебошанд, ки барои назорати сифати маводи доругӣ муҳиманд.

Имрӯз барои таҳияи маводи доругӣ ва сохтани низоми таъмини сифат усули муҳим аст, ки дар санҷиши хатарҳо асос меёбад. Азбаски истеҳсолкунандагони маводи доругӣ дар назди беморон барои самаранокӣ ва бехатарии маҳсулот ҷавобгаранд, бояд низоми идоракунии хатарҳо ҳанӯз дар марҳилаи таҳияи маводи доругӣ тарҳрезӣ карда шавад. Истифодаи усули

барномарезишудаи сифат имкон медиҳад, ки фурӯши маҳсулоти босифат дар бозори фарматсевтӣ таъмин карда шавад.

Консепсияи Quality by Design (QbD) ё «сифати барномарезишуда» дар таҳияи маводи доругӣ усули муосир мебошад. Ин консепсия маҷмуи муқарраротии иловагӣ ва тавсияҳои конфронси байналмилалиро доир ба муназзамгардонии талаботи техникии қайди маҳсулоти фарматсевтӣ (ICH): Q8 «Таҳияи фарматсевтӣ», Q9 «Идораи хатарҳо барои сифат», Q10 «Низоми фарматсевтии сифат»-ро дар бар мегирад. Нишондодҳои роҳбарикунандаи ICH барои риоя ҳатмӣ нестанд, аммо истифодаи онҳо барои таҳия ва истеҳсоли маҳсулоти фарматсевтӣ усули имконпазири асосӣ ва кафили таъмини сифати маводи доругӣ мебошад. Консепсияи QbD дар қисмати II дастурамали Q8 (R2) «Таҳияи фарматсевтӣ» баррасӣ шудааст. Дар асоси усули QbD самтҳои асосии зерин истифода бурда мешаванд [124-126,129-133,139,142,143,148,157]:

Соҳаи ҳадафии сифати маводи доругӣ (СҲС) − баррасии пешакии хусусиятҳои маводи доругӣ, ки барои ноил шудан ба сифати дилхоҳи маҳсулот аз ҷумла аз нуқтаи назари бехатарӣ ва самаранокии он бояд таъмин карда шаванд. Одатан СҲС ҳадди ақкал маълумотҳоро оид ба меъёрҳои сифати маводи доругӣ (МД) барои чунин хусусиятҳо, мисли намуди зоҳирӣ, фаъолнокӣ, воягирӣ, мавҷудияти ғашҳо, тозагии микробиологӣ, инчунин махсусгардонӣ ё ҳудудҳои имконпазире дар бар мегирад, ки ба даст овардани СҲС-ро аз нуқтаи назари бехатарӣ барои бемор ва самаранокӣ таъмин мекунад.

Нишондиҳандаи муҳими сифат – хосияти физикӣ, химиявӣ, биологӣ ё микробиологӣ мебошад, ки бояд ба имконоти муқарраргардида, ҳудудҳо ё хусусияти тақсимот барои ба даст овардани савияи зарурии сифати маҳсулот мувофиқат намояд.

Бузургии муҳими раванд – бузургии раванди технологӣ, ки тағйирёбии он метавонад ба тавсифоти муҳими сифати маҳсулот таъсир расонад ва бояд барои ба даст овардани маҳсулоти сифати лозимӣ муоина ё назорат карда шавад.

Баҳодиҳии хатарҳо – муайянкунии алоқаи байниҳамдигарии бузургиҳои раванд ва хусусиятҳои мавод, аз як тараф ва нишондиҳандаҳои сифати МД аз

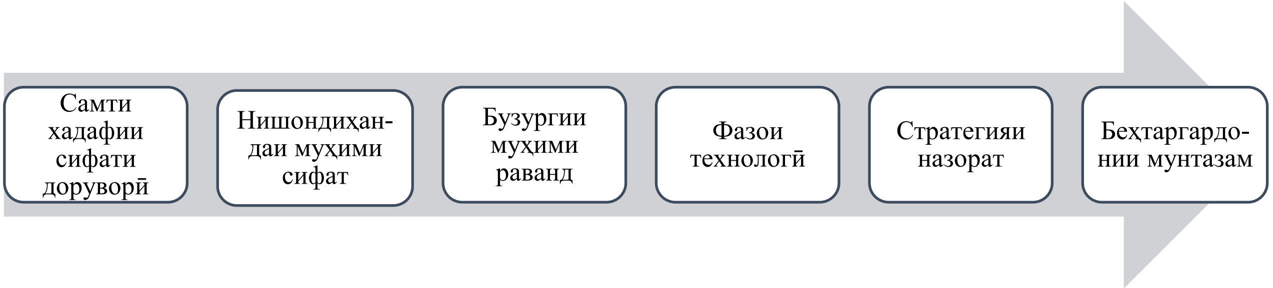
дигар тараф мебошад.

Фазои технологӣ (Design space) − маҷмуи бисёрченаке, ки таъсири мутақобилаи тағирёбандаҳои воридотӣ (масалан, хусусиятҳои ашёи хом) ва бузургиҳои равандро инъикос карда, сатҳи зарурии сифати маҳсулотро таъмин мекунад.

Стратегияи назорат – интихоби муташаккили воситаҳои назорат, ки дар асоси донишҳои андӯхта оид ба маҳсулот ва раванд мураттаб сохта шудааст, инчунин сифати маҳсулот, устуворӣ ва такроршавандагии равандро таъмин мекунад.

Идоракунии даври ҳаётӣ ва такмили бефосилаи маҳсулот – ин марҳилаи истифодаи донишҳои навро бо мурури ба даст овардани онҳо барои беҳтаргардонии хусусиятҳои маҳсулот ва равандҳо таъмин мекунад. Барои мисол ҳангоми таҳияи маводи доругӣ истифодаи усулҳои нав ва нисбатан самаранокеро, ки ҳангоми истеҳсоли дигар доруворихо ошкор карда шудаанд ё татбиқи технологияҳои навро дар истеҳсолот, ки аз ҷониби шуъбаи таҳияи фарматсевтӣ таҳия шудаанд (R&D), овардан мумкин аст.

Стратегияи сифати барномарезишуда дар расми 2.2 оварда шудааст, ба он нигоҳ накарда, ки дар нақша ҳамаи марҳилаҳо пайдарпай нишон дода шудаанд, онҳо параллел мераванд ва якчанд маротиба такрор мешаванд.



Расми 2.2. - Ифодаи нақшавии марҳилаҳои асосии QbD

Ҳангоми ташкили самти ҳадафии сифати капсулаҳо дар асоси ЭХММ ҳангоми интихоби нишондиҳандаҳои муҳим усули таҳлили пешакии хатарҳоро (аз англ. Preliminary hazard analysis, PHA) такя ба талаботи мақолаи умумии доруномавӣ (МУД) ва МД ДД XIII ФР, ДД XIV ФР, ДД Украина, Доруномаи иттиҳоди Авруосиёии иқтисодӣ барои шакли доруворихои тайёр, аз ҷумла дар

капсулаҳо истифода намудем. Тибқи ин усул, нишондиҳандаҳои сифат ва усулҳои таҳқиқи онҳо муайян карда шуданд, ки ҳангоми таҳияҳои фарматсевӣ, тибқи ДДС.1.4.1.0005.15 «Капсулаҳо» ДД XIV ФР, ҷилди 2 ба назар гирифтан лозим аст:

– тавсиф (санҷиши намуди зоҳирии капсулаҳо ба таври муоинавӣ иҷро карда мешавад);

− якҷинсагии омехтаи шакли дорувории воягиршуда (ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.4.2.0009.15);

− якҷинсагии воягирӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.4.2.008.18);

– парокандашавӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.4.2.0013.15);

– ҳалшавӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.4.2.0014.15);

− покии микробиологӣ (ДД XIV, ҷилди 1, ДДС.1.2.4.0002.18)

− нигоҳдорӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 1, ДДС.1.1.0010.18);

− борпечкунӣ, тамғазанӣ ва нигоҳдории маводи доругӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 1, ДДС.1.1.0025.18);

− муҳлати эътибори маводи доругӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.1.0009.18)

Ҳамин тариқ, самти ҳадафии пешакии сифати капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси ЭХММ тартиб дода шуд. Воягирии ЭХММ дар асоси натиҷаҳои таҳқиқоти фармакологии то беморхонавие асоснок карда шуд, ки дар боби 4 нишон дода шудаанд. Дар ҷадвали 2.1 самти ҳадафии ибтидоии сифат барои капсулаҳо дар асоси ЭХММ барои истифода тавассути даҳон оварда шудааст.

Азбаски ба вазифаи кори диссертасионӣ ҳамчунин экстракти хушки мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, дохил мешавад, аз ин лиҳоз усулҳо ба методологияи ҳосил намудани экстрактҳои растанигӣ таҳлил карда шуданд. Сифати ЭХММ-и аз гиёҳи мармараки мускатии дар Тоҷикистон рӯянда ҳосил карда шудаанд, бевосита бо сифати ашёи хом алоқаманд аст. Ҳамин тариқ нишондиҳандаҳои сифат барои назорати воридотии сифат, дар асоси талаботи ДД.2.5.0051.15 ДД XIV баргҳои мармараки доругӣ, инчунин талаботи ДДУ 2.0 ҷилди 13 баргҳои мармараки доругӣ, баргҳои мармараки

буттагӣ баррасӣ шуданд.

Ҷадвали 2.1. - Самти ҳадафии капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ

Бузургиҳои сифат	Аҳамияти ҳадафӣ
Низоми таснифоти АТС : − G04B X Маводҳое дигаре, ки дар соҳаи урология истифода бурда мешаванд − C03B Пешобронҳои нетиазидӣ бо фаъолнокии возеҳи муътадил − N маводи ба системаи асаб таъсиркунанда	Барои муолиҷаи муштараки бемориҳои илтиҳобии роҳҳои пешоброн Бемориҳои қалб ва дигар бемориҳое, ки бо варамҳо ҳамроҳӣ мекунанд. Муолиҷаи аломатии нуқсонҳои тавъам дар беморони пиронсол
Усулҳои истеъмол	Тавассути даҳон
Шакли доругӣ	Капсулаҳои сахти желатинӣ
Воягирӣ	200 мг ва 300 мг
Борпечкунӣ, тамғазанӣ , нигоҳдорӣ	Бонкаҳои навъи полимерии БП 10, нигоҳдорӣ дар ҳарорати 25±2^{0}С, намнокӣ 60±5%
Устуворӣ	2 сол дар ҳарорати на зиёдтар аз 25^{0}С
Якҷинсагии моддаи шакли дорувории воягиршаванда	Камтар аз 300 мг - ±10% 300 мг ва зиёдтар аз - ±7,5%
Якҷинсагии воягирӣ	Мувофиқатӣ бо талаботи ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.4.2.008.18
Таҷзияшавандагӣ	На зиёда аз 30 дақиқа
Ҳалшавӣ	Дар 45 дақиқаи таҷриба дар маҳлул на камтар аз 85% МФБ ба гурӯҳи асосӣ бояд гузаронида шавад
Муайянкунии миқдории МФБ	Тағйиротҳои имконпазир ±5%
Муайянкунии МФБ	Усули ХТҚ, реаксияҳои сифатнокӣ
Тозагии микробиологӣ	Мувофиқатӣ бо талаботи ДД XIV, ҷилди 11, ДДС.1.2.4.0002.18

Нишондиҳандаҳои назорати сифати гиёҳи мармараки мускатӣ дар ҷадвали 2.2 нишон дода шудаанд.

Ҷадвали 2.2. - Нишондиҳандаҳои сифати гиёҳи мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд ва усулҳои назорат

Номгӯи нишондиҳандаҳо	Қиматҳои зарурӣ	Номгӯи МУД
Намнокӣ, %	На > 14	ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.0007.15
Хокистари умумӣ, %	На > 12	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.2.2.0013.15
Хокистарҳое, ки дар кислотаи хлорид ҳал намешаванд, %	На > 3	ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.0005.15
Металлҳои вазнин: Сурб, мг/кг Кадмий, мг/кг Симоб, мг/кг Арсен, мг/кг	На > 6,0 На > 1,0 На > 0,1 На > 0,5	ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.0009.15
Ғашҳои бегона: – порчаҳои хиррашуда ва сиёҳшудаи пояҳо ва баргҳо, % – ғашҳои органикӣ, % – ғашҳои маъданӣ, %	На > 5 На > 3 На > 0,5	ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.0004.15
Муайянкунии миқдорӣ: – муайянкунии равғани эфир, % – муайянкунии моддаҳои даббоғӣ, % – муайянкунии моддаҳои экстрактивие, ки тавассути спирти 50% ихроҷ карда шудаанд, %		ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.00010.15 ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.0008.18 ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.0006.15
Тозагии микробиологӣ	Шумораи умумии микроорганизмҳои эробӣ – на зиёда аз 10^5 ВМҲ дар 1 г. Шумораи умумии занбӯруғҳои хамиртурушӣ ва мағорӣ – на зиёда аз 10^5 ВМҲ дар 1 г. *Esherichia coli* – на зиёда аз 10^2 ВМҲ дар 1 г; Набудани бактерияҳои наслӣ *Salmonella* дар 25 г.	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.4.0002.18

Марҳилаи минбаъда тибқи принсипи монанди таҳлили хатарҳо барои сифат бо самти ҳадафии субстансияи ЭХММ тарҳрезӣ карда шуда буд, ки таъмини талаботҳои нишондиҳандаҳои сифатро дар бар мегирад, ки тибқи ДДС.1.4.1.0021.15 Экстрактҳо ДД XIV, ҷилди 2 ФР мебошад. Самти ҳадафии сифати субстансияи ЭХММ дар ҷадвали 2.3 нишон дода шудааст.

Ҷадвали 2.3. - Самти ҳадафии сифати субстансияи ЭХММ

Бузургиҳои сифат	**Усули муайянкунӣ (истинодҳо ба МУД)**
Тавсиф	санҷиши намуди зоҳирии субстансияи ЭХММ ба таври муоинавӣ иҷро карда мешавад
Аслият	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.2.0003.15
Муайянкунии миқдорӣ	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.1.0003.15
Талафоти масса ҳангоми хушксозӣ	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.0010.15
Ҳаҷми рехташавӣ	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.4.2.0016.15
Таркиби гранулометрӣ	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.1.0015.15
Металлҳои вазнин	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.2.2.0012.15; ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.0009.15
Тозагии микробиологӣ	ДД XIV, ҷилди 11, ДДС.1.2.4.0002.18
Масса ё ҳаҷми таркиботи борпеч	ДД XIV, ҷилди 2, ДДС.1.4.2.0007.15
Борпечкунӣ, тамғазанӣ, нигоҳдорӣ	ДД XIV, ҷилди 11, ДДС.1.1.0011.15

Дар асоси донишҳои назариявӣ оид ба методологияи таҳияи шакли сахти дору, ки дар боби 1 оварда шудааст, чунин таҳлил дар Доруномаи умумии Федератсияи Россия ва Доруномаи Иттиҳоди иқтисодии АвруОсиё оид ба усулҳои таҳқиқи хосиятҳои физико-химиявӣ ва технологии субстансияи ЭХММ ва моддаҳои капсулавӣ гузаронида шудааст. Ҳамин тариқ, номгӯи

зарурии усулҳои таҳқиқ ҳангоми таҳияи таркиби капсулаҳо инҳоро дар бар мегирад:

– ҳалшавандагии ЭХММ (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.005.15);

– таҳлили таҷзияшавандагӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.1.0015.15);

– микроскопияи оптикӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.0009.15);

– кристаллият (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.1.0018.15);

– талаботи масса ҳангоми хушксозӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.0010.15);

– намнокшавӣ (Доруномаи иттиҳоди Авруосиёии иқтисодӣ, МД.2.3.6.0.);

– дараҷаи пошхӯрандагии хокаҳо, кунҷи нишебии аслӣ, муайянкунии ҳаҷми резиш (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.4.2.0016.15);

Ҳангоми гузаронидани таҳқиқоти таҷрибавӣ ҳамчунин МУД-ро истифода намудем:

– муайянкунии коэффитсиенти ҷаббиши об ва коэффитсиенти харҷи АХРД (ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.0012.15);

– ҳалшавандагии субстансияҳо (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.0005.15);

– спектрофотомерия дар спектри ултрабунафш ва соҳаи нури дидашаванда (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.1.0003.15);

– хроматография дар коғаз (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.2.0002.15);

– хроматографияи тунуккабат (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.2.0003.15);

– тасдиқи усулҳои таҳлилӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.1.0012.15);

– таҳияи омории натиҷаҳои таҷрибаҳои химиявӣ (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.1.0013.15).

Ҳамин тариқ, методологияи гузаронидани таҳқиқоти таҷрибавиро доир ба таҳияи шакли дору - капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси субстансияи ЭХММ дар шакли нақшаи дар расми 2.3 овардашуда, тасвир кардан мумкин аст.

Расми 2.3. - Методологияи гузаронидани таҳқиқоти таҷрибавӣ доир ба таҳияи фарматсевтии капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси ЭХММ

2.2. Усулҳои таҳқиқот

2.2.1. Усулҳои муайянкунии бузургиҳои технологии ашёи хоми гиёҳи мармараки мускатӣ

Муайянкунии вазни хос. Вазни хоси ($d_у$) – таносуби вазни мутлақи ашёи хоми хушки таҷзияшуда ба ашёи хоми растанигӣ. Вазни хос ($d_у$, г/мл), бо

формулаи зерин ҳисоб карда мешавад:

$$d_y = \frac{P \cdot d_в}{P + G - F}, \qquad (2.1)$$

Ин ҷо P – вазни ашёи хоми мутлақо хушки таҷзияшуда, г;

G – вазни пикнометр бо об, г;

F – вазни пикнометр бо об ва ашёи хом, г;

$d_в$ – вазни хоси об, г/мл

($d_в$ = 0,9982 г/мл) [51,57,103].

Муайянкунии вазни ҳаҷмӣ. Вазни ҳаҷмӣ (d_0)-ро ҳамчун таносуби ашёи хоми таҷзияшуда дар намнокии муайян то ҳаҷми пурраи он муайян намудем, ки сӯрохиҳо, рахнаҳо ва капиллярҳои бо ҳаво пуршударо дар бар мегиранд. Вазни ҳаҷмӣ (d_0, г/мл)-ро бо формулаи зерин ҳисоб намудем:

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0}, \qquad (2.2)$$

Ин ҷо P_0 – вазни ашёи хоми майда карда шуда дар намнокии муайян, г;

V_0 – ҳаҷме, ки ашёи хом ишғол мекунад, мл [51,57,103].

Муайянкунии вазни рехта. Вазни рехта ($d_н$)-ро ҳамчун таносуби вазни ашёи хоми майдакарда дар намнокии табиӣ ба ҳаҷми пурраи ишғолкардаи ашёи хом муайян намудем, ки сӯрохиҳои зарраҳо ва холигиҳои байни онҳоро дар бар мегиранд. Вазни рехтаро ($d_н$, г/мл)-ро бо формулаи зерин ҳисоб намудем:

$$d_н = \frac{P_н}{V_н}, \qquad (2.3)$$

Ин ҷо Pн – вазни ашёи хоми майдакарда дар намнокии муайян, г;

Vн – ҳаҷме, ки ашёи хом ишғол кардааст, мл [51,57,103].

Муайянкунии сӯрохдорандагии ашёи хоми растанигӣ. Масомадорӣ бо бузургии холигиҳои дохили зарраҳои ашёи хом тавсиф дода мешавад ва ҳамчун таносуби фарқияти байни вазни хос ва вазни ҳаҷмӣ ба вазни хос муайян карда мешавад. Агар нишондоди он ҳамон қадар зиёд бошад, ҳамон қадар шира ҳангоми тар кардани ашёи хом ҳосил мегардад. Масомадорӣ ($П_с$)-и ашёи хомро бо формулаи зерин ҳисоб намудем:

$$П_с = \frac{d_y - d_0}{d_y}, \qquad (2.4)$$

Ин ҷо $d_у$ – вазни хоси ашёи хом, г/мл;

d_0 – вазни ҳаҷмии ашёи хом, г/мл [51,57,103].

Муайянкунии гузаронандагии ашёи хом. Гузаронандагии қабат бузургии ковокиҳои байни заррахои маводи растанигиро тавсиф медиҳад. Вай ҳамчун таносуби фарқи байни вазни ҳаҷмӣ ва иловагӣ ба вазни ҳаҷмӣ муайн карда мешавад. Гузаронандагии ашёи хом ($П_ш$)-ро бо формулаи зерин ҳисоб намудем:

$$П_ш = \frac{d_0 - d_н}{d_0}, \qquad (2.5)$$

Ин ҷо d_0 – вазни ҳаҷмии ашёи хом, г/мл ;

$d_н$ – вазни рехтаи ашёи хом, г/мл [51,57,103].

Муайянкунии ҳаҷми озоди қабат. Ҳаҷми озоди қабат-ҳаҷми нисбии холигиро дар воҳиди қабати ашёи хом (ковокии заррахо ва байни онҳо) тавсиф медиҳад ва ҳамчун таносуби байни фарқияти вазни хос ва рехта ба вазни хос муайян карда мешавад. Ҳаҷми озоди қабат (V)-ро бо формулаи зерин ҳисоб намудем:

$$V = \frac{d_y - d_н}{d_y}, \qquad (2.6)$$

Ин ҷо $d_у$ – вазни хоси ашёи хом, г/мл;

$d_н$ – вазни рехтаи ашёи хом, г/мл [51,57,103].

Муайянкунии коэффитсиенти ҷаббиши экстрагент. Коэффитсиенти ҷаббиши экстрагент миқдори ҳалкунандаеро тавсиф медиҳад, ки сӯрохиҳои байниҳуҷайравӣ, вакуолаҳо, ковокиҳои ҳаворо дар ашёи хом пур кардааст ва аз кунҷола гирифта нашудааст. Коэффитсиенти ҷаббиши экстрагент (X, мл/г)-ро бо формулаи зерин ҳисоб намудем:

$$X = \frac{V - V_1}{P}, \qquad (2.7)$$

Ин ҷо V – ҳаҷми экстрагенте, ки бо он ашёи хом пур карда шудааст, мл;

V_1 – ҳаҷми экстрагенте, ки пас аз ҷаббиши ашёи хом ба даст омадааст, мл;

P – вазни ашёи хоми майдакардашуда, г.

2.2.2. Усули таҳқиқи ҷараёни экстракткунии ашёи хоми растанигии дорувории гиёҳи мармараки мускатӣ

Миқдори боқимондаи хушкро ($A_п$, г) дар ҳиссаи алоҳидаи экстрактҳои

моеъ V_n, ки бо экстрагенти мувофиқ дар таносуби мувофиқи ашёи хом: экстракт ҳосил карда шуд, бо формулаи зерин ҳисоб намудем:

$$A_n = \frac{\omega_n \cdot V_n}{100}, \qquad (2.8)$$

Ин ҷо ω_n – боқимондаи хушк дар ҳиссаи алоҳидаи ҷаъмоваришудаи экстракти моеъ n, %;

V_n – ҳаҷми ҳиссаи алоҳидаи ҷамъоваришудаи экстракти моеъ, ки бо экстрагенти мувофиқ бо таносуби «ашёи хом: экстракт» 1:1, мл ҳосил карда шудааст.

Муайянкунии миқдори умумии боқимондаи хушк (B_n, г) дар экстрактҳои умумӣ V_{n+1}, ки бо экстрагенти мувофиқ бо таносуби мувофиқи ашёи хом:экстракт марҳила ба марҳила ҳосил карда шудааст, бо формулаи зерин гузаронидем:

$$B_n = \sum_{n=1}^{n} A_n. \qquad (2.9)$$

Ин ҷо A_n – боқимондаи хушк дар ҳиссаи алоҳидаи ҷамъоваришудаи экстракт V_n, г.

Муайянкунии миқдори боқимондаи хушк (C_n, %) дар экстрактҳои умумӣ V_{n+1}, ки бо экстракти мувофиқ дар таносуби мувофиқи ашёи хом:экстракт мариҳила ба марҳила ҳосил карда шудааст, бо формулаи зерин гузаронидем:

$$C_n = \frac{B_n}{V_{n+1}} \cdot 100, \qquad (2.10)$$

Ин ҷо B_n – миқдори боқимондаи хушк дар экстрактҳои умумӣ V_{n+1}, г;

V_{n+1} – ҳаҷми экстракти умумӣ дар марҳилаҳо, мл.

Муайянкунии баромади моддаҳои экстрактивӣ (экстракти мутлақ хушк) (D_n,%) аз ашёи хоми экстрактшуда дар ҳар як марҳилаи экстракткунӣ бо экстрагенти мувофиқ дар таносуби мувофиқи «ашёи хом:экстракт» ҳосил карда шудааст, бо формулаи зерин гузаронидем:

$$D_n = \frac{B_n}{m_c} \cdot 100, \qquad (2.11)$$

Ин ҷо B_n – миқдори боқимондаи хушк дар экстрактҳои умумӣ V_{n+1}, г;

m_c – вазни ашёи хоми дар экстрактор пуркардашуда, г.

2.2.3. Усули ҳосил намудани субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ

Ҳосил намудани ҷабидаҳои моеъ – усули перколятсия (полоиш). Ашёи хоми таҷзияшударо ба умқи бардурӯғи перколятор аз болои маводи полоянда ҷойгир намуда, аз болояш қабати матои полоянда ва бори на он қадар зиёд мегузоранд. Экстрагент барои намнокшавӣ ва тагшоншавии ашёи хом аз поён бо мақсади танг карда баровардани ҳаво аз қабатҳои ашёи хом ва пешгирӣ намудани ҳосилшавии «қитъаҳои холӣ» дода мешавад. Дар болои ашёи хом экстрагентро то ҳосилшавии «оина» мерезанд. Перколяторро бо сарпӯш мепӯшонанд ва ба муддати 24 соат мегузоранд. Пас аз анҷоми тагшоншавӣ раванди перколятсияро иҷро мекунанд, ҷабидаро ба зарф бо суръати 1/24 аз ҳаҷми кории перколятор мерезанд. Дар ин ҳолат суръати якхеларо ҳангоми ҷамъоварии ҷабидаҳои моеъ ва додани ҳиссаи тозаи экстрагент нигоҳ медоранд.

Ҳаҷми кории перколятор:

$$V = \frac{\pi \cdot d \cdot 2h}{4 \cdot 24 \cdot 60}, \qquad (2.12)$$

Ин ҷо: h – баландии кории перколятор, см;

d – диаметри перколятор, см;

π – ададӣ π = 3,14.

V=3,14 ×9,5 ×2×11,5 / 4×24×60 = 0,12 мл/дақиқа

Дар 1 мл перколят 42 қатра мавҷуд аст.

1 мл − 42 қатра;

0,12 мл/дақиқа − x

x=5 қатра/дақиқа (1 қатра дар 12 сония).

Суръати перколятсия 0,12 мл/дақиқа ё 1 қатра/12 сонияро ташкил медиҳад. Экстракти ҳосилшударо минбаъд зери фишор полидан 48 соат дар ҳуҷраи салқин (10-12^{0}C) мегузоранд.

Субстансияи ЭХММ-ро бо роҳи ғализкунӣ ва хушксозии экстракти моеъ ҳосил намудем. Экстракти моеи миқдори 4,5л-ро дар бухории вакуумии даврзананда (роторӣ)-и озмоишгоҳӣ дар ҳарорати 55 ± 5^{0}C, фишори

боқимондаи 0,05-0,1 атм. бухор намудем. Экстракти моеъро то ҳосилшавии экстракти ғализи намнокиаш 25-30% бухор намудем. Экстракти ғализро дар ҷевони вакуумии хушккунанда (ғафсии қабат 2-3 мм) дар ҳарорати 55 ± 5^{0}C, фишори боқимондаи 0,1 атм ба муддати 1 шабонарӯз хушк намудем. Омехтаи хушки кафкдори сабзи хокистарии бӯи хосдошта ҳосил намудем. Экстракти хушкшударо аз лавҳаи пӯлодӣ гирифта, дар таҷзиякунандаи озмоишӣ таҷзия намуда, тавассути элаки андозаи сӯрохиҳояш 0,25 мм гузаронидем.

2.2.4. Усулҳои таҳқиқи моддаҳои капсулавӣ ва капсулаҳо

Муайянкунии кинетикаи намгирӣ. Баркаши пешакӣ хушккардаи субстансияи ЭХММ 100 г ба косаи бухорӣ дар болои об дар эксикатор ҷой карда мешавад, ки дар он намнокии нисбии доимии ҳаво 100% дар ҳарорати 20°C нигоҳ дошта мешавад. Баъд аз фосилаи муайяни вақт намунаи моддаи таҳқиқотиро гирифтем ва намнокии намунаро муайян намудем. Намии нисбии ҳаво 75% бо ёрии маҳлули хлориди натрий, маҳлули 45%-и карбонати калий ҳосил кард.

Санҷиши пошхӯрандагӣ. Баркаши хокаҳоро дар асбоби аз поён бо қиф маҳкамкардашудаи ВП-12А ҷойгир намуда, ба муддати 20 сония зери ларзиш қарор додем, сарпӯшро кушодем ва вақти оғози ҷоришавии хока ва қатъшавии онро чен кардем. Баъди аз қифи асбоб рехта шудани хока, бо ёрии зовиясанҷ кунҷи байни конуси ҳосилшуда ва ҳамвории уфуқиро муайян намудем [18].

Зичии иловагӣ, зичӣ пас аз тагшоншавӣ, сахтшавӣ. 100 г хокаро (m) ба силиндри дараҷабандишуда рехтем ва ба асбоб маҳкам намудем. Ҳаҷми рехташударо то тагшоншавӣ (V_0) ба қайд гирифтем. 10, 500, 1250 ҷаҳиши силиндрро гузаронидем ва ҳаҷмҳои V_{10}, V_{500}, V_{1250} то саҳеҳии қайдҳои наздик ба қайд гирифтем. Агар фарқияти байни V_{500} ва V_{1250} аз 2 мл зиёд буд, боз 1250 ҷаҳиши силиндрро (V_{2500}) гузаронидем. Ҳисоб намудем:

- зичии то тагшоншавӣ: m/V_0, г/мл;

- зичӣ пас аз тагшношавӣ: m/V_{1250}, г/мл или m/V_{2500} г/мл;

- ҷафсшавӣ, г/мл

Назорати сифати капсулаҳои бо ЭХММ-ро тибқи усулҳои ДД ФР:

таҷзияи капсулаҳо (ДДС.1.4.2.0013.15), ҳалшавии капсулаҳо (ДДС.1.4.2.0014.15), якҷинсагии модаи капсулаҳо (ДДС.1.4.2.009.15) гузаронидем.

Санҷиши «Ҳалшавӣ»-ро барои капсулаҳо бо усули спектрофотометрияи ҷаббиш (абсорбсионӣ) дар соҳаи нури УБ гузаронидем. *Муҳити ҳалшавӣ*: оби муқаттар, 500 мл. *Воягирии воҳид*: миқдори зарурии капсулаҳо барои таъмини миқдори умумии ЭХММ дар зарф барои ҳалшавӣ 350-400 мг. *Вақти ҳалшавӣ*: 30 дақиқа. *Маҳлули озмоишӣ*. Филтрат истифода мебаранд. *Маҳлули муқоисавӣ*. Маҳлули муқоисавии ЭХММ-ро дар оби муқаттар бо миқдори ЭХММ ба миқдори маҳлули озмоишӣ наздик тайёр намудем (айнан барои капсулаҳо бо ЭХММ). *Маҳлули талофӣ*. Оби муқаттар. Зичии оптикии маҳлули озмоишӣ ва маҳлули муқоисавиро аз рӯйи дарозии мавҷи 390 нм – барои муайянкунии миқдории маҷмуи флавоноидҳо, ва 505 нм – барои муайянкунии миқдории маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) нисбат ба маҳлули талофӣ чен кардем. *Бамеъёрдарорӣ:* на камтар аз 75%-и миқдори додашудаи ЭХММ.

2.2.5. Таҳқиқи устувории капсулаҳо

Устувории капсулаҳоро ҳангоми нигоҳдорӣ дар таҳқиқоти дарозмуддат ва бо усули «куҳнашавии босуръат» тибқи ДДС.1.1.0009.15 «Муҳлати эътибори маводи доругӣ» ва ДДС.1.1.0010.15 «Нигоҳдории маводи доругӣ» ДД Федератсияи Россия [14] дар борпеч – бонкаҳои навъи полимерии БП 10 омӯхтем.

Таҳқиқи устувориро ҳангоми таҳқиқоти тулонӣ дар шароити нигоҳдории табиӣ дар ҳарорати (25±2)°С ва намнокии нисбӣ (60±5)% гузаронидем. Дар раванди нигоҳдорӣ назорати сифати капсулаҳои борпечшуда тибқи санадҳои меъёрии таҳияшуда гузаронида шуд.

2.2.6. Таҳияи омории натиҷаҳои таҳқиқот

Таҳияи омории натиҷаҳои таҳқиқотро тибқи талаботи ДД Федератсияи Россия, ҷилди 1 [14] бо барномаҳои Microsoft Excel ва Statistica гузаронидем.

2.2.7. Тавсифи таҷҳизоти озмоишӣ ва моддаҳои ёрирасони истифодашуда

Ҳангоми иҷрои таҳқиқоти таҷрибавӣ таҷҳизоти озмоишгоҳие истифода бурда шуд, ки дар бораи онҳо дар ҷадвали 2.4 маълумот оварда шудааст.

Ҷадвали 2.4. - Таҷҳизот ва асбобҳои озмоишгоҳӣ

Номгӯи асбоб	Навъ, истеҳсолкунанда
Ҷевони вакуумии хушккунанда	СВ-50
Тарозуи таҳлилӣ, синфи 2	«Certus» Balance СВА-150-0,002
Тарозуи таҳлилӣ, синфи 1	AN 100 AXI
Рутубатсанҷи термогравиметрӣ	MA-150 «Sartorius»
Ҳаммоми обӣ	БИР-1М, Тоҷикистон
Бухории роторӣ	RV10 CONTROL V-C, «IKA»
Майдакунанда барои ашёи хоми растаниҳои доругӣ Титан 80	Господар-Лутск
Осиёби курравии озмоишгоҳӣ	Корхонаи таҷҳизоти технологии Мариупол, Украина
Микроскоп	Люмам-Р1, ИДМ
Маҷмуи ғалберҳо (элакҳо)	«Analysette 3», Олмон
Перколятори озмоишӣ	
Спектрофотометр	Hitachi U-3900/3900H, Ҷопон
Термостат ТС 1/80СПУ	СКТБ, Россия
Асбоб барои муайян намудани зиччии рехта	SVM, «ERWEKA», Олмон
Асбоб барои муайян намудани пошхӯрандагӣ	GTB, «ERWEKA», Олмон
Асбоб барои муайян намудани таҷзияшавандагӣ	ZT 220, «ERWEKA», Олмон
Асбоб барои муайян намудани ҳалшавандагӣ	DT128, «ERWEKA», Олмон
Асбоби хроматографияи самараноки тунукқабат	Системаи таҳлилӣ CAMAG, Muttenz, Швейтсария
Дастгоҳи механикии капсулапуркунанда (пуркунандаи худкори капсулаҳо ва капсуласози худкор)	Навъи 100-120. Барои 100 капсулаи №0. «FETON S.A. International», Белгия

Моддаҳои ёрирасони дар доираи кори диссертатсионии мазкур истифодашуда дар ҷадвали 2.5 оварда шудаанд.

Барои таҳқиқ реактивҳои сертификатсияшудаи химиявии на пасттар аз барои таҳлил тоза, намунаҳои стандартҳои доруномавӣ ва кории дорои сифати

мувофиқ, асбобҳои аз санҷиш гузашта ва тафтишшуда истифода бурда шуд. Дар таҳқиқот зарфҳои ченакдори синфи А истифода бурда шуданд.

Ҷадвали 2.5. - Моддаҳои ёрирасон

Номгӯи моддаҳои ёрирасон	Тамға	Истинод ба ҳуҷҷатҳои меъёрӣ
Селлюлозаи микрокристаллӣ (навъи 101) (Cellulose, microcrystalline)	(Comprecel®M 101 D+)	ДЭ, 8.0 навъ., с. 1824
Моногидрати лактоза (Lactose, monohydrate)	(Tablettose® 80)	ДДУ нашри 2 (ҷилди 2), с. 387
Гидрофосфат дигидрати калтсий (calcium hydrogen phosphate)	(Dicafos®D160)	ДДУ нашри 2 (ҷилди 2), с. 329
Кроскармеллозаи натрий (Croscarmellose sodium)	(Solutab®, тип: A	ДЭ, нашри 8.0, с. 1774
Кросповидон (crospovidone)	(Polyplasdone® XL-10)	ДЭ, нашри 8.0, с. 1970
Оҳар (Крахмал)-и картошка (Starch, potato)	-	ДЭ, нашри 8.0, с. 3078
Аллюминометасиликати магний (Magnesium aluminometasilicate)	Неусілін UFL 2	ДЭ, 8.0 нашри 8.0, с. 1521
Карбонати магнийи сабук (Magnesium carbonate, light)	-	ДДУ нашри 2 (ҷилди 2), с. 418
Диоксиди силитсийи коллоидии беоб (Silica, colloidal anhydrous)	Аэросил А-380	ДДУ нашри 2 (ҷилди 2), с. 378
Талқ (Talk)	-	ДДУ нашри 2 (ҷилди 2), с. 603
Стеарати магний (Magnesium stearate)	-	ДЭ, нашри 8.0., с. 2680
Капсулаҳои сахти желатинӣ № 0 (таркиби капсулаҳо : диоксиди титан 2 %, желатин то 100 %)	-	-

Ҳамчун стандарт барои ҳисоби миқдори маҷмуи флавоноидҳо ба апигенин, кислотаи руморан (розмарин) субстансияи-хокаи рутин (Sigma-Aldrich) истифода бурда шуд, ки барои таҳлили сифатии пайвастагиҳои табиати фенолӣ таъин шудааст.

БОБИ 3. ТАҲҚИҚИ ФИТОХИМИЯВИИ ГИЁҲ ВА ЭКСТРАКТИ ХУШКИ МАРМАРАКИ МУСКАТӢ

Ашёи хоми гиёҳи доругии парварида ва худрӯй манбаи як қатор моддаҳои фаъоли биологӣ мебошанд, ки метавонанд ба фаъолияти системаҳои алоҳида ва ҳолати умумии организми инсон таъсири мусбӣ расонанд. Ғайр аз ин, растаниҳо аз рӯйи нишондодҳои муносиб ва иқтисодӣ захираҳои ашёи хоми ояндадор мебошанд. Таҳқиқи таркиби химиявии растаниҳо ва муносибгардонии ҷаббиши миқдори зиёдтарини МФБ аз онҳо имкон медиҳад бозори фарматсевтӣ бо доруворҳои таъсирнок ва безарари ҳудуди васеи фаъолнокии фармакологӣ бой гардонида шавад. Ҷустуҷӯи маводи доруворӣи нав аз маводи растаниҳои доругӣ барои тибби амалӣ ва фарматсияи Ҷумҳурии Тоҷикистон хеле муҳим аст. Барои таҳияи онҳо истифодаи манбаъҳои растанигие, ки дар қаламрави кишвар хеле маъмул буда, манбаи хеле зиёди ашёи хом ва заҳролудии паст доранд, самаранок аст.

3.1. Стандартикунонии ашёи хоми растании доругии мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд

Ҳамчун объекти таҳқиқот МФБ мармараки мускатие интихоб карда шуд, ки дар Тоҷикистон мерӯяд. Сифати субстансияе, ки бо усули ҷаббиш аз АХРД ба даст оварда шудааст, аз сифати ашёи хоми ибтидоӣ вобаста аст. Аз ин лиҳоз сифати ашёҳои хоми гиёҳи мармараки мускатӣ санҷида шуд. Санҷиши сифати ашёи хомро тибқи талаботи ДД XIV ФР, ҷилди III «Ашёи хоми растаниҳои доругӣ. Субстансияи фарматсевтии табиати растанигӣ» гузаронидем. Аз он сабабе, ки мармараки мускатӣ ашёи хоми доруномавӣ ҳисоб намешавад, мо ба баъзе нишондиҳандаҳои сифат барои баргҳои мармараки доругӣ (*Salviae officinalis folia*) ФС.2.5.0051.15 ДД XIV ФР, ҷилди IIV, ки яке аз намуди оилаи лабгулон (*Lamiaceae*) ба ҳисоб меравад. Ҳамчунин ба маводи фарматсевтии мармараки доругии баргӣ (*Salviae officinalis folia*) ва мармараки буттагӣ (*Salvia fruticosa folia)* ГФУ 2.0, ҷилди 13 [17,25] такя намудем. Тавсифоти сифатӣ ва миқдорӣ бо усулҳое баҳо дода шуд, ки дар ДД XIV ФР ва ДД Украина оварда

шудааст. Натиҷаи таҳлили нишондиҳандаҳои сифати гиёҳи мармараки мускатӣ дар ҷадвали 3.1 оварда шудаанд.

Ҷадвали 3.1. - Нишондиҳандаҳои сифати гиёҳи мармараки мускатие, дар Тоҷикистон мерӯяд

Номгӯи нишондиҳанда	Қиматҳои зарурӣ (ДД XIV)	Силсилаи I ашёи хом	Силсилаи II ашёи хом
Макон ва соли ҷамъоварӣ		Парки технологии ДМТ, 2021	Парки технологии ДМТ, 2022
Намӣ, %	На зиёда аз 14	8,12 ± 0,05	7,99 ± 0,07
Хокистари умумӣ, %	На зиёда аз 12	8,25 ± 0,25	8,08 ± 0,14
Хокистаре, ки дар кислотаи хлорид ҳал намешавад, %	На зиёда аз 3	0,53 ± 0,02	0,66 ± 0,04
Ғашҳои бегона: – порчаҳои тира ва сиёҳшудаи поя ва баргҳо, % – ғаши органикӣ, % – ғаши маъданӣ, %	 На зиёда аз 5 На зиёда аз 3 На зиёда аз 0,5	 1,06 ± 0,04 – –	 1,74 ± 0,06 – –
Муайянкунии миқдорӣ: – муайянкунии равғани эфир, % – муайянкунии моддаҳои даббоғӣ, % – муайянкунии моддаҳои экстрактие, ки бо спирти 50% ихроҷ карда шуданд, %		 - 1,48±0,25 23,06 ± 0,25	 - 1,37±0,25 26,374 ± 0,21
Эзоҳ. Муайянкунии равғани эфир ва моддаҳои даббоғиро барои ашёи хоме мегузаронанд, ки барои истеҳсоли маводи растаниҳои доругӣ (қуттиҳо) таъин шудаанд; муайянкунии равғани эфирро барои ашёи хоме мегузаронанд, ки барои ҳосил намудани равғани эфир таъин шудааст; муайянкунии моддаҳои экстрактие, ки бо спирти 150% хориҷ карда шудааст, барои ашёи хоме мегузаронанд, ки барои истеҳсоли экстрактҳо таъин шудааст.			

Намуди зоҳирии ашёҳои хоми майдакардашудаи гиёҳи мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, дар расми 3.1 оварда шудааст.

Силсилаи I-ашёи хом, 2021

Силсилаи II-ашёи хом 2022

Расми 3.1. - Намуди зоҳирии АХРД-и гиёҳи мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд

Тибқи маълумотҳои адабиёт, мармараки мускатӣ дорои маҷмуи МФБ буда, асосан пайвастагиҳои фенолӣ (кислотаи гидроксисанимӣ ва флавоноидҳо), тритерпеноидҳо ва равғани эфирро дар бар мегирад. Ҳангоми интихоби технологияҳои муносиби ҳосил намудани экстракти хушк ба ҷаббиши моддаҳои фаъоли биологӣ, ки дар занҷир фаъолнокии фармакологӣ зоҳир мегардад, таваҷҷуҳ кардан бамаврид аст: ашёи хом – экстракт – МДТ. Барои муайянкунии сифат ва миқдори намояндагони алоҳида ва гурӯҳҳо МФБ дар экстракти хушк ва капсулаҳо таҳқиқоти пешакии фитохимиявии АХРД – гиёҳи мармараки мускатиро гузаронидем.

Стандартикунонии гиёҳи мармараки мускатиро аз рӯйи таркиби пайвастагиҳои фенолӣ (флавоноидҳо ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ) бо мақсади таҳияи бузургиҳои назорати сифати ашёи хоми ибтидоӣ барои ҳосил намудани субстансияи ЭХММ бо минбаъд истифодаи он дар шакли доругӣ гузаронидем.

Тибқи маълумотҳои адабиёт гиёҳи мармараки мускатӣ барои ҳосил намудани экстракти аз моддаҳои фенолии гурӯҳҳои мухталиф бой ашёи хоми ояндадор ба ҳисоб меравад. Аз ин лиҳоз аз ҷониби мо таҳқиқотҳо доир ба ошкор намудан ва миқдоран муайян намудани флавоноидҳо, кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ ва танинҳо гузаронида шуданд.

3.1.1. Муайянкунии сифатӣ ва миқдории флавоноидҳо дар ашёи хоми растанигии дорувории гиёҳи мармараки мускатӣ

Барои муайян кардани флавоноидҳо, реаксияҳои рангии маъмулан қабулшуда истифода шуданд, ки дар поён оварда шудаанд.

1) Санҷиши сианидин ё санҷиши Шинода (Chinoda). Барои гузаронидани санҷиши сианид, мо 1,0 г ашёи хоми қаблан ба андозаи 0,5 мм майдакардашударо гирифтем ва онро дар колба бо лавҳачаи тунуки зарфияти 100 мл ҷойгир карда, 10 мл спирти этилии 70% илова карда, то ҳарорати 40±5°С гарм карда, пайваста ба муддати 30 дақиқа омехта кардем. Колбаро то ҳарорати хона хунук карда, экстрактро аз полонаки коғазӣ гузаронем. Дар 2 найчашиша 1 мл-ӣ экстракт ва 3 қатрагӣ кислотаи хлориди ғализ илова намудем. Дар найчашишаи 1-ум 0,05 г гардии руҳ илова карда, дар ҳаммоми обӣ то ҷӯшиш гарм карда, пайдоиши тобиши гулою сурхи хосро муоина намудем. Дар найчашишаи 2-юм рангиншавӣ мушоҳида карда шуд.

2) Таъсири мутақобила бо атсетати сурб. Барои гузаронидани реаксияи мазкур ба 1 мл экстракт 3-5 қатра атестати сурби асосии 2% илова намудем. Илова бар ин камшавии хоси тагшони зарду норинҷиро мушоҳида намудем.

3) Реаксия бо хлориди алюминий. Дар реаксияи мазкури сифатӣ 5 мл полударо гирифта, ба он 3 мл маҳлули спиртии 2%-и хлориди алюминий илова намудем, илова бар ин маҳлул ранги зард гирифт.

4) Реаксия бо хлориди оҳани (III) (ба идроксилҳои фенолӣ). Ба 1 мл полуда 1-2 қатрагӣ маҳлули хлориди оҳани (III) илова намудем, илова бар ин маҳлул ранги сиёҳу сабз гирифт.

Барои муайянкунии миқдории маҷмуи флавоноидҳои АХРД гиёҳи мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд усулҳо аз Монографияи «Sophorae japonicae buds» ДД Украина [25] истифода бурда шуд. Муайянкунии зиччии оптикии маҳлулҳоро дар спектрофотометри Hitachi U-3900/3900H гузаронидем. Ҳамчун намунаи стандартӣ (НС) апигенини навъи Sigma (покии 95%)-ро истифода намудем.

Дар асоси таҳлили маълумотҳои таҷрибавӣ, инчунин пас аз таҳлили маълумотҳои адабиёти [9,15,16] муқаррар карда шуд, ки максимумҳои ҷаббиши маҳлулҳои ихроҷӣ бо мавҷудияти хлориди алюминий ба максимуми ҷаббиши маҳлули апигенин баъди таъсири мутақобилаи он бо хлориди алюминий наздик аст. Аз ин лиҳоз, ҳамчун намунаи стандартӣ стандарти апигенинро истифода бурдем. Дарозиҳои таҳлилии тавсияшудаи мавҷ барои муайян намудани маҷмуи флавоноидҳо дар ҳисоби дубора бо апигенин – 390 нм.

Усули муайянкунии миқдории флавоноидҳо дар АХРД-и гиёҳи мармараки мускатӣ

Маҳлули ибтидоӣ. Баркаши амиқи (тақрибан 2,000 г) ашёи хоми растании доругии хокашаклро ба картриҷи дастгоҳи экстраксияи бефосила ҷойгир намудем (навъи Сокслет). 100 мл гепатанро илова намудем ва зери таъсири яхдонӣ баръакс то берангшавии моеи экстраксионӣ гарм кардем. Хунук карда гепанро дур намудем, 90 мл метанол илова намудем ва экстраксияро зери таъсири яхдони баръакс то берангшавии моеи экстраксионӣ гарм намудем. Хунук намудем ва ба зарф (колба)-и ченакдори ҳаҷми 100 мл ба маҳлули метанол гузаронидем. Зарф (колба)-и экстраксиониро бо якчанд миллилитр метанол шустем. Маҳлулҳои метанолро якҷоя намудем ва тавассути метанол то ҳаҷми 100,0 мл расонидем.

Маҳлули озмоишӣ. 10,0 мл маҳлули ибтидоиро то 100,0 мл маҳлули 20 г/л хлориди алюминий дар метанол тунук намудем.

Маҳлули талофии 1 (маҳлули муқоисавии 1). 10,0 мл маҳлули ибтидоиро то 100,0 мл бо метанол тунук кардем.

Зиччии оптикии маҳлули озмоиширо баъд аз 15 дақиқа бо роҳи муқоиса бо маҳлули талофӣ ҳангоми 390 нм чен кардем.

Тайёр намудани маҳлули намунаи стандартӣ (НС). Баркаши тақрибан 0,03 г апигенинро (баркаши амиқ) ба зарф (колба)-и ченакдори ҳаҷмаш 100 мл ҷойгир карда, дар 50 мл спирти метил ҳал намудем ва то нишона бо худи ҳамон ҳалкунанда расонидем. 5 мл маҳлули НС-ро ба колбаи ченакдори ҳаҷми 25 мл

ҷойгир намудем ва бо ёрии маҳлули спиртии 2%-и хлориди алюминий то нишона расонидем.

Маҳлули талофии 2 (маҳлули муқоисавии 2). 1 мл маҳлули НС-и апигенинро дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 10 мл ҷойгир намудем ва бо ёрии метанол то нишона расонидем. Ченкунии зиччии оптикии маҳлулҳои ҳосилшударо ҳангоми дарозии таҳлилии мавҷ 390 нм будан гузаронидем.

Мавҷудияти маҷмуи флавоноидҳо дар ашёи хом дар ҳисоби дубора доир ба апигенин бо фоизҳо бо формула муаййн намудем:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_{\text{ст}} \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100 \cdot 100}{A_{\text{ст}} \cdot m_1 \cdot V_2 \cdot V_{\text{ст}} \cdot (100 - W)}, \qquad (3.1)$$

Дар ин ҷо X – миқдори маҷмуи флавоноидҳо аз рӯйи бозҳисоб доир ба апигенин, %;

A_1 – зиччии оптикии маҳлули озмоишӣ;

$A_{ст}$ – зиччии оптикии маҳлули НС;

$m_{ст}$ – баркаши НС-и апигенин, г;

m_1 – баркаши ашёи хом, г;

V_1 – ҳаҷми баромади намунаи озмоишӣ, мл;

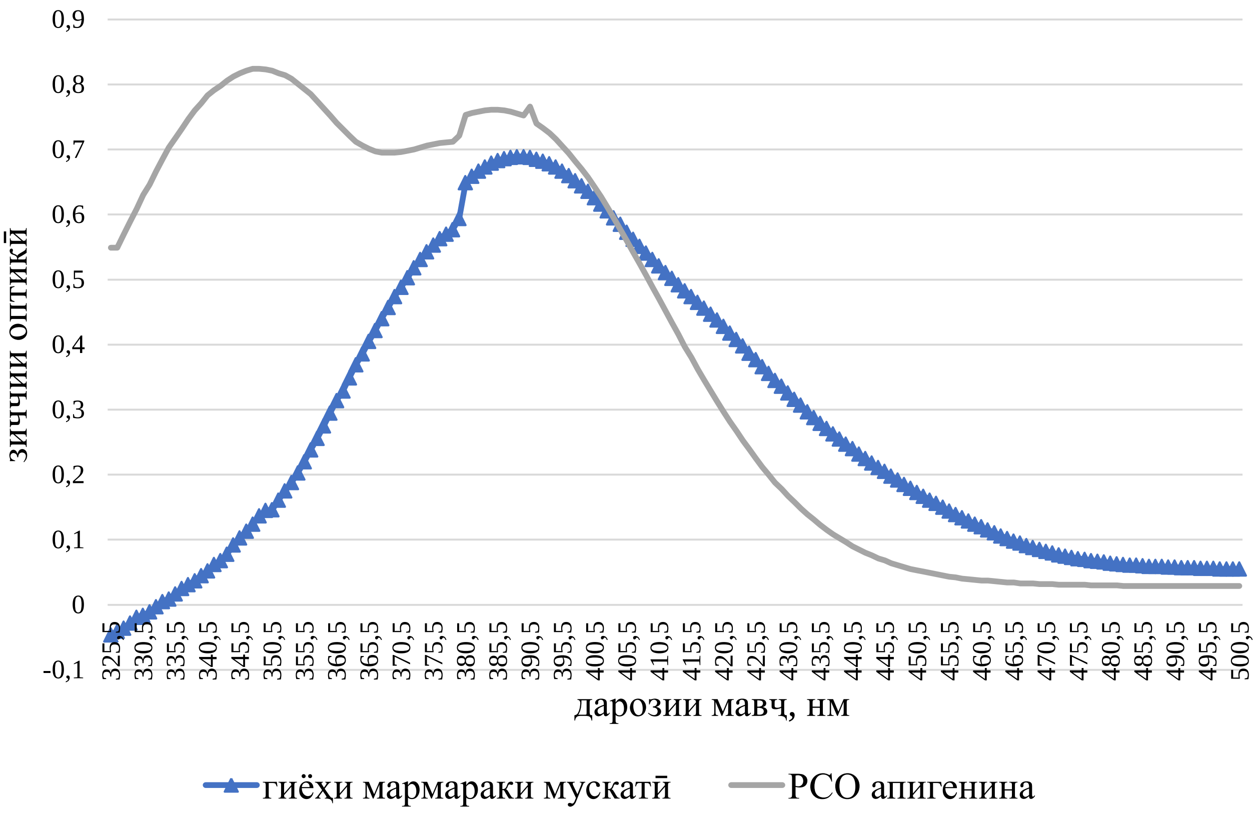
V_2 – ҳаҷми маҳлули ибтидоии ҷаббиши намунаи озмоишие, ки барои таҳқиқот гирифта шудааст, мл;

V_3 – ҳаҷми маҳлули намунаи стандартие, ки барои озмоиш гирифта шудааст, мл;

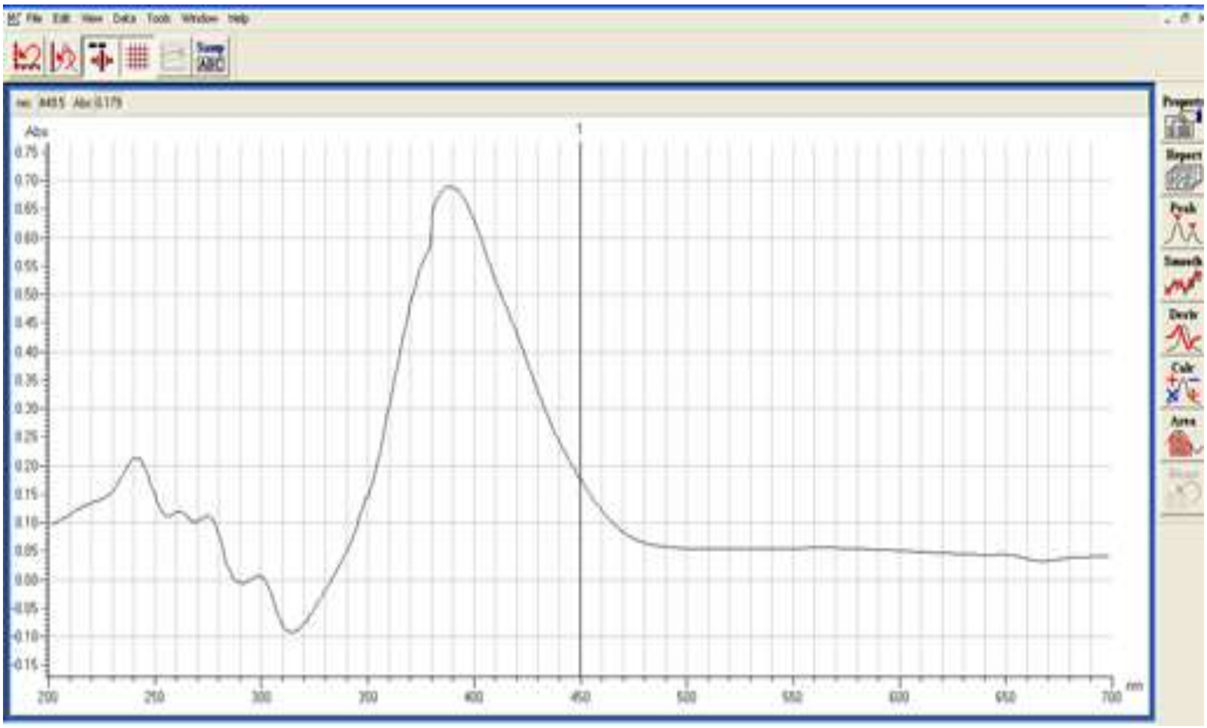
$V_{ст}$ – ҳаҷми маҳлули НС, мл;

W – талафот дар вазн ҳангоми хушксозии ашёи хом, %.

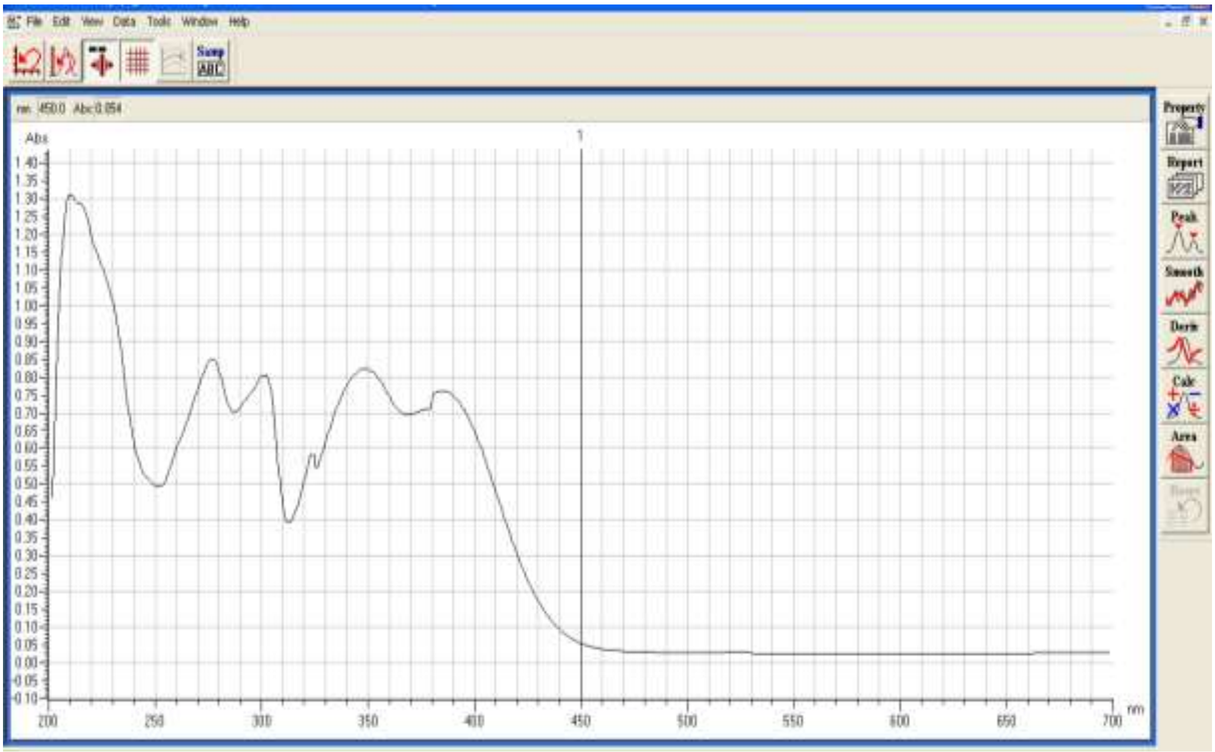
Спектрҳои фурӯбари маҳлули озмоишӣ дар расмҳои 3.2, 3.3 ва 3.4 оварда шудаанд.



Расми 3.2. - Спектрҳои фурӯбари ҷабидаҳо аз гиёҳи мармараки мускатӣ ва маҳлули НС апигенин пас аз илова намудани маҳлули хлориди алюминий



Расми 3.3. - Спектрҳои фурӯбари ҷабидаҳо аз гиёҳи мармараки мускатӣ пас аз илова намудани маҳлули хлориди алюминий



Расми 3.4. - Спектрҳои фурӯбари маҳлулҳои НС-и апигенин пас аз илова намудани маҳлули хлориди алюминий

Ҷадвали 3.2. - Натиҷаҳои муайнкунии микдории маҷмӯуи флавоноидҳо дар АХРД-и гиёҳи мармараки мускатӣ

Номгӯи намунаҳо	**Дарозии таҳлилии мавҷ, нм**	**Зиччии оптикӣ**	**Микдори флавоноидҳо дар ашёи хоми ашёи хоми дар ҳаво хушконидашуда, %**	**Тавсифоти метрологӣ**
НС апигенина	390	0,766	-	
Намунаи 1	390	0,688	0,7476	S_x=0,003059
Намунаи 2	390	0,691	0,7492	$S_{\bar{x}}$ = 0,055215
Намунаи 3	390	0,697	0,7552	Δx =
Намунаи 4	390	0,698	0,7517	0,0686461
Намунаи 5	390	0,689	0,7483	ε = 9,33%
Қимати миёна ẋ±Δẋ, %	0,75±0,07			

Қимати миёнаи микдори маҷмуи флавоноидҳо дар гиёҳи мармараки мускатӣ аз рӯйи апигенин ва ашёи хоми дар ҳаво хушкшуда 0,75±0,06 фоизро

ташкил медихад.

Ҳамин тариқ, бо усули реаксияи рангин флавоноидҳо дар АХРД-и мармараки мускатӣ муайян карда шуд. Бо усулҳои спектроскопияи тафриқавӣ таркиби миқдории маҷмуи флавоноидҳо аз рӯйи бозҳисоб бо апигенин муайян карда шуд.

3.1.2. Муайянкунии миқдорӣ ва сифатии кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ дар ашёи хоми растанигии доруворӣи гиёҳи мармараки мускатӣ

Реаксияи сифатӣ ба кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ

Тайёр намудани экстракт барои ошкор намудани кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ.

Ба 3,00 г гиёҳи майдакардашудаи мармараки мускатӣ спирти 50% рехтем. Дар ҳаммоми обӣ дар колба бо яхдони баръакс ба муддати 20 дақиқа экстраксия кардем. Экстракти ҳосилшударо хунук карда, пас аз хунукшавӣ тавассути полонаки 4 қабатаи докагӣ полидем.

Гузаронидани реаксияҳо бо реактиви нитрити молибден. Ба 1 мл экстракт бо тартиби нишондодашудаи 2 мл 0,5 М маҳлули кислотаи хлорид, омехтаи маҳлули 10%-и молибдати натрий ва маҳлули 10%-и нитрити натрий, 2 мл маҳлули тануккардашудаи гидроксиди натрий илова намудем. Тобиши хиштию олучагии маҳсулоти реаксияро мушоҳида намудем.

Ҳамин тариқ аз маълумотҳои адабиёти илмӣ бармеояд, ки мармараки доругӣ кислотаи руморан дошта, ба ҳудуди васеи фаъолнокии фармакологӣ масъул мебошад. Аз ин сабаб бо усули хроматографияи тунукқабати самаранокиаш баланд таҳқиқот доир ба ошкор намудани кислотаи руморан гузаронида шуд.

Муайянкунии кислотаи руморан бо усули хроматографияи тунукқабати самаранокиаш баланд *дар АХРД-и гиёҳи мармараки мускатӣ.*

Муайянкунии кислотаи руморанро дар гиёҳи мармараки мускатӣ бо ёрии хроматографияи тунукқабати самаранокиаш баланд (ХТСБ) гузаронидем. Таҳқиқотҳоро бо усули ХТСБ дар низоми таҳлилии CAMAG (Muttenz,

Швейтсария) гузаронидем. Барои ба лавҳаи ХТСБ молидани экстракт ва маҳлули стандартӣ дастгоҳи худкорро барои ба ХТСБ молидан (Linomat 5, CAMAG) истифода бурдем. Тақсимоти хроматографиро дар лавҳаи ХТСБ бо андозаҳои 20×10 см дар камераи шишагини амудӣ гузаронидем. Муайян кардани полифенолҳо дар ашёи хоми таҳқиқшуда бо роҳи муқоисаи ранги доғҳо ва минтақаҳои хроматографии Rf бо намунаҳо то ва баъд аз ҳосилшавӣ анҷом дода шуд. Тасвири хроматографии (расми 1) бо ёрии ХТС-сканери низоми таҳлилии CAMAG ва барномаи VisionCATS ҳосил карда шуд.

Маҳлули озмоишӣ. Ба 1 г гиёҳи мармараки мускатии ба хока табдил дода шуда 10 мл метанол илова карда, дар ҳаммоми обӣ бо яхдони баръакс дар муддати 10 дақиқа гарм карда, ба воситаи полонаки сӯзандор барои тайёр намудани намунаҳо барои хроматография полидем. Экстракти метанолии полидашударо то 0,25 мл дар бухории вакууми роторӣ бухор кардем. Ба экстракти метаноли пешакӣ бухоришуда аз гиёҳи мармараки мускатӣ ба миқдори 1:10 метанол илова кардем (0,25 мл экстракти бухорӣ + 1 мл метанол).

Маҳлули муқоисавӣ. Маҳлули метанол (1 мг/1 мл) стандартии кислотаи руморани навъи Sigma-Aldrich (покиаш 96%).

Лавҳа: лавҳаи ХТСБ бо қабати силикагел.

Марҳилаҳои мутаҳаррик:

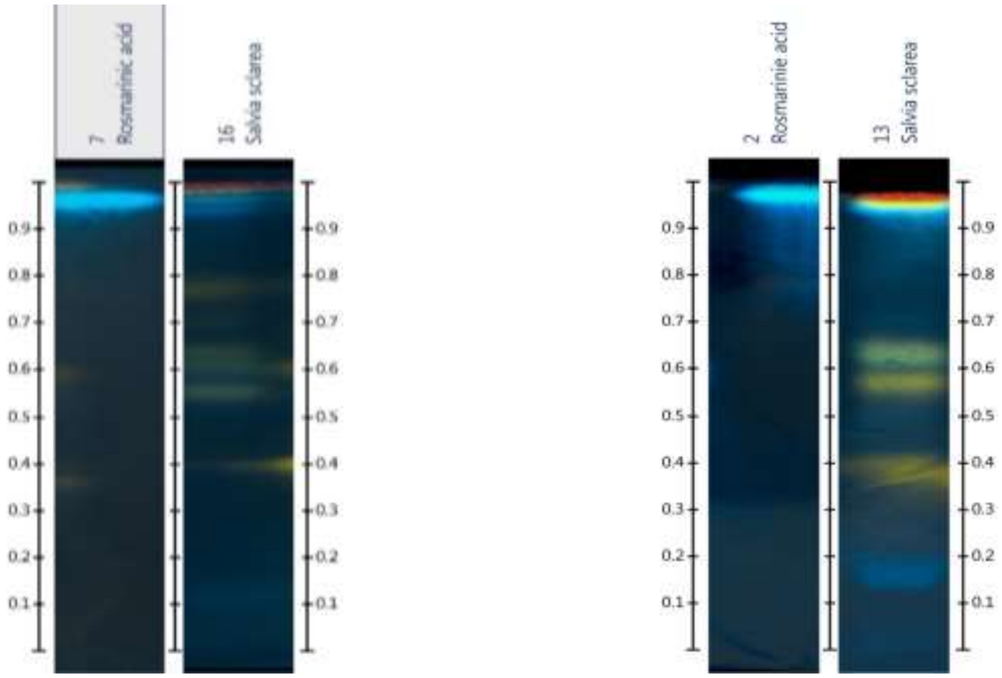
А – кислотаи атсетат: кислотаи формиат: об: этилатсетат (7:7:18:68)

В – этилатсетат: метилэтилкетон: кислотаи фомриат: об (50:30:10:10).

Масофае, ки бояд фазаи ҳаракатнок гузарад. 10 см аз хатти оғоз.

Хушккунӣ. Дар сели ҳавои гарм.

Зуҳурот. Бо маҳлули эфирӣ аминоэтилро бо кислотаи дифенил 10 г/л дар метанол пошидем; сипас бо маҳлули 50 г/л-и макрогол 400 дар метанол пошида, дар ҳаво бо муддати 30 дақиқа хушк кардем ва дар нури УБ-и дарозии мавҷаш 366 нм муоина намудем. Натиҷаҳои ҳосилшуда дар расми 3.5 оварда шудаанд.



Марҳилаи мутаҳаррик: А – кислотаи атсетат: кислотаи формиат: об: этилатсетат (7:7:18:68)

Марҳилаи мутаҳаррик: Б – этилатсетат: метилэтилкетон: кислотаи формиат: об (50:30:10:10))

Расми 3.5. - Лавҳаҳои хроматографӣ барои ошкор намудани кислотаи руморан дар гиёҳи мармараки мускатӣ пас аз ҳосилшавӣ дар 366 нм

Усули муайянкунии миқдории маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар АХРД гиёҳи мармараки мускатӣ.

Муайянкунии миқдории маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагиро (гидроксикоричные кислоты) дар гиёҳи мармараки мускатӣ бо усуле гузаронидем, ки дар Монографияи «Orthosiphonis folium» ДДУ 2.0 оварда шудааст.

Маҳлули ибтидоӣ. 0,7 г (вазни амиқ) маҳсулоти хокамонандро дар зарф (колба)-и ҳаҷмаш 200 мл ҷойгир карда, 80 мл этаноли 50% илова намудем, бо яхдони баръакс дар ҳаммоми обӣ ба муддати 30 дақиқа гарм карда, то ҳарорати хона хунук намудем ва дар колбаи ҳаҷмаш 100 мл полидем. Полонакро бо 10 мл этаноли 50% то ченак шустем ва омехта намудем.

Маҳлули муқоисавӣ. 1,0 мл маҳлули ибтидоиро дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 10 мл ҷойгир намуда, ба миқдори 2 мл-ӣ пай дар пай бо илова

намудани 0,5М маҳлули кислотаи гидрохлорид, 2 мл маҳлули навтайёр кардашудаи 10 г нитрити натрий ва 10 г молибдати натрий дар 100 мл об, 2 мл маҳлули гидроксиди натрийи тунук, ҳаҷми маҳлулро бо об то ченак расонидем ва омехта намудем.

Маҳлули талофӣ. 1,0 мл маҳлули ибтидоиро дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 10 мл ҷойгир намуда, то ченак об илова намудем ва омехта кардем.

Дарҳол зичии оптикии маҳлули озмоиширо дар спектрофотометр дар мавҷи дарозиаш 505 нм дар кювети ғафсиаш 10 мм нисбат ба маҳлули талофӣ чен кардем. Миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагиро (гидроксикоричные кислоты) аз рӯйи бозҳисоб бо кислотаҳои руморан, бо фоизҳо ва формулаи зерин ҳисоб намудем:

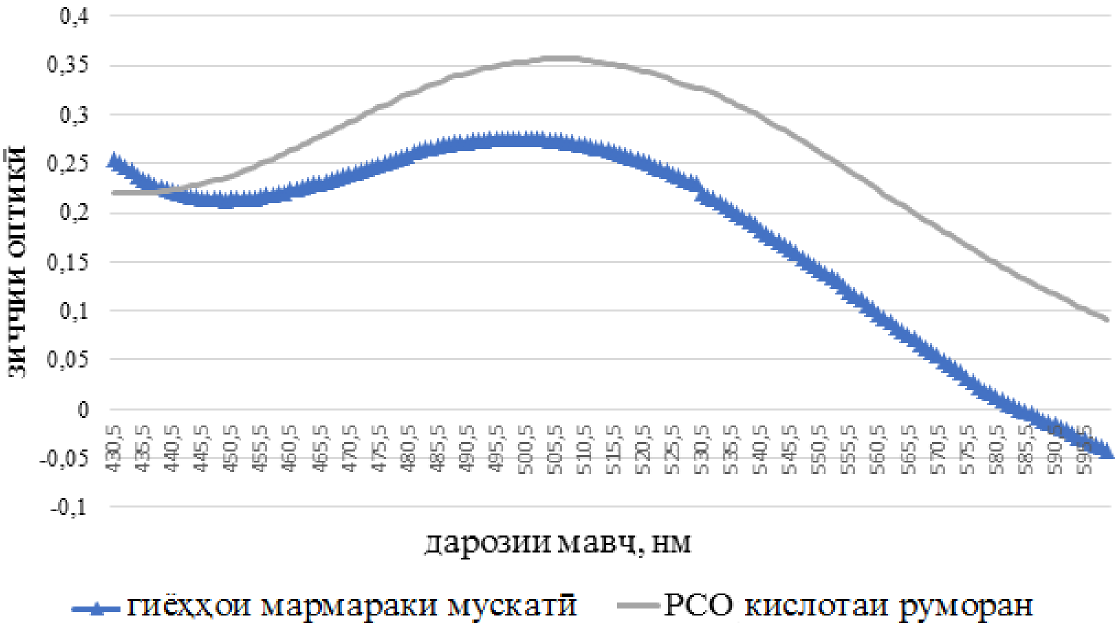
$$X = \frac{A_1 \times 2,5}{m_1}, \qquad (3.2)$$

Ин ҷо: X – миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) барои ҳисоби кислотаи руморан, %;

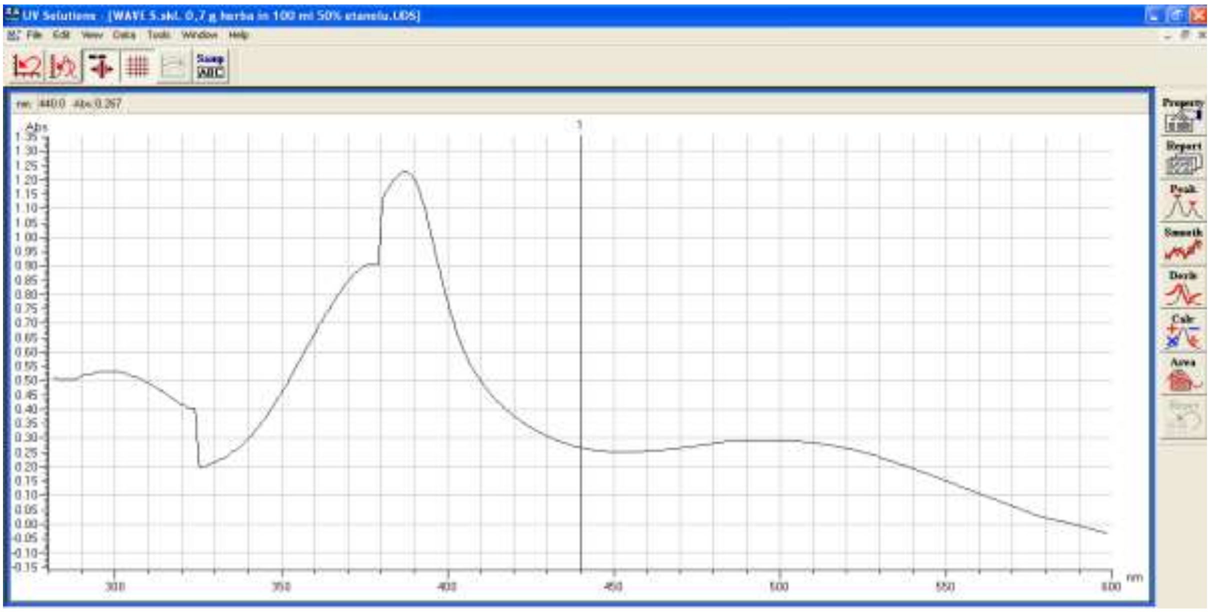
A – зичии оптикии маҳлули озмоишӣ дар мавҷи 505 нм;

m – массаи ашёи хоми таҳқиқшаванда, бо грамм.

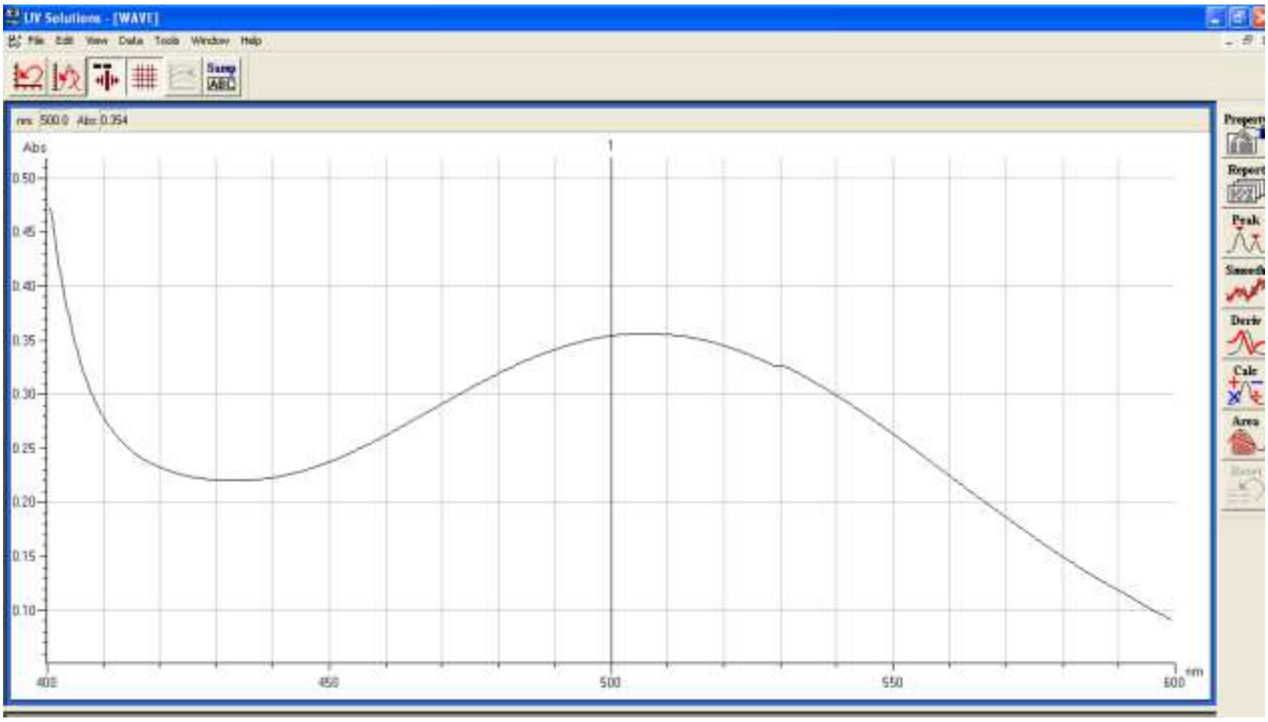
Дар расмҳои 3.6, 3.7 ва 3.8 спектрҳои фурӯбари экстрактҳо аз ашёи хоми мармараки мускатӣ оварда шудааст, ки пас аз таъсири мутақобила бо реактиви нитрити молибдейн ҳангоми бо усули спектрофотометрияи тафриқавӣ муайян намудани маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) барои ҳисоби кислотаи руморан ба даст овардем. Натиҷаҳои муайянкунии миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар гиёҳи мармараки мускатӣ дар экстракти хушк дар ҷадвали 3.3 оварда шудааст.



Расми 3.6. - Спектрҳои фурӯбари экстрактҳо аз гиёҳи мармараки мускатӣ ва маҳлули НС-и кислотаи руморан пас аз илова намудани реактиви Нитрити молибден



Расми 3.7. - Спектрҳои фурӯбари экстрактҳо аз гиёҳи мармараки мускатӣ пас аз илова намудани реактиви нитрити молибден



Расми 3.8. - Спектрҳои фурӯбари маҳлули НС-и кислотаи руморан пас аз илова намудани реактиви нитрити молибден

Қимати миёнаи миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар гиёҳи мармараки мускатӣ барои ҳисоби кислотаи руморан 0,97±0,09%-ро ташкил дод.

Ҷадвали 3.3. - Натиҷаҳои муайянкуниҳои миқдории маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар АХРД-и гиёҳи мармараки мускатӣ

Номгӯи намуна	Дарозии таҳлилии мавҷ, нм	Зиччии оптикӣ	Миқдори кислотаҳои гидрокси-корӣ дар ашёи хом, %	Тавсифоти Метрологӣ
НС-и кислотаи руморан				
Намунаи 1	505	0,356	-	S_x= 0,005948
Намунаи 2	505	0,274	0,9762	$S_{\bar{x}}$= 0,077121
Намунаи 3	505	0,273	0,9728	Δx = 0,095881
Намунаи 4	505	0,269	0,9604	ε = 9,27%
Намунаи 5	505	0,275	0,9792	
	505	0,273	0,9731	
Қимати миёна ẋ±Δẋ, %	0,97±0,09			

Ҳамин тариқ, бо усули хроматографияи тунукқабати самаранокиаш баланди АХРД-и гиёҳи мармараки мускатӣ кислотаи руморан ошкор карда шуд. Бо усулҳои спектроскопияи тафриқавӣ таркиби миқдории маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) барои ҳисоби кислотаи руморан муайян карда шуд.

3.1.3 Муайякунии сифатӣ ва миқдории моддаҳои даббоғӣ дар ашёи хоми растанигии дорувории гиёҳи мармараки мускатӣ

Реаксияи сифатӣ барои моддаҳои даббоғӣ

Барои ошкор намудани мавҷудияти моддаҳои даббоғӣ 1,0 г ашёи хоми майдакардашударо дар 20 мл об гузошта, то ҷӯшиш (2 – 3 дақиқа) гарм карда, хунук мекунанд ва ба воситаи полонаки коғазӣ полидем. Ба 2 мл полуда 2 мл маҳлули 10 % оҳани (III) сулфати аммоний илова намудем, тобиши хоси сиёҳу сабзшакл мушоҳида карда шуд.

Муайянкунии миқдори танинҳоро бо усули спектрофотометрӣ аз рӯйи бозҳисоб бо пирогаллол гузаронидем.

Миқдори танинҳо ба фарқияти байни миқдори умумии полифенолҳое баробар аст, ки пас аз ҷаббидашавии танинҳо ба воситаи хокаи пӯст боқӣ мемонад. Миқдори танинҳо барои пирогаллол ҳамчун маводи намунавӣ (эталон) ба назар гирифта шудааст.

Муайянкунии маҷмуи моддаҳои даббоғӣ аз рӯйи бозҳисоб бо пирогаллол бо усули доруномавии ФР гузаронида шуд.

Тайёр намудани экстрактҳо аз ашёи хоми растанигӣ барои таҳлил.

Тахминан 1,0 г (баркаши амиқ ё дигаре, ки дар моддаи доруномавӣ ё санади меъёрӣ нишон дода шудааст) ашёи хоми растанигии майдакардашуда ё маводи растании доруворӣ ба воситаи ғалбер (элак)-и андозаи сӯрохиҳояш 0,18 мм полидашударо дар колбаи конусшакли ченакдор ҳаҷмаш 250 мл ҷойгир карда, 150 мл об илова намудем ва дар ҳаммоми обӣ бо яхчоли баръакс ба муддати 30 дақиқа ҷӯшонидем. Экстракти обии ҳосилшударо дар колба то ҳарорати хона хунук намуда, ба воситаи дока ба колбаи ченакдори ҳаҷмаш 250

мл тавре полонидем, ки заррахои ашёи хом ба колба наафтанд, ҳаҷми маҳлулро бо илова намудани об то ченак расонидем ва омехта намудем. Маҳлули ҳосилшударо ба воситаи полонаки коғазии диаметраш тақрибан 125 мм полида, 50 мл полудаи аввалро партофтем. Муайянкуниҳоро дар ҷойи аз равшанӣ хифзшуда гузаронидем.

Муайянкунии маҷмуи моддаҳои даббоғӣ.

5,0 мл полударо дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 25 мл ҷойгир карда, бо илова намудани об то ченак расонидем ва омехта кардем. 2,0 мл маҳлули ҳосилшударо ба колбаи ченакдори ҳаҷмаш 25 мл ҷойгир намуда, 1 мл реактиви фосфорномолибден, 10 мл об илова намудем ва ҳаҷми маҳлулро бо маҳлули карбонати натрий 10,6% (маҳлули озмоишӣ) то ченак расонидем. Баъд аз 30 дақиқа зиччии оптикии маҳлули озмоишӣ (A_1)-ро дар спектрофотометр дар дарозии мавҷи 760 нм дар кювети ғафсии қабаташ 10 мм, ҳамчун маҳлули муқоисавӣ истифодаи об чен кардем (расми 3.9).

Муайянкунии маҷмуи моддаҳои даббоғие, ки ба хокаи пӯст ҷаббида намешаванд.

Ба 10,0 мл полуда 0,1 г хокаи пӯст илова намуда, ба муддати 60 дақиқа омехта намудем ва ба воситаи полонаки коғазӣ полондем. 5,0 мл полудаи ҳосилшударо дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 25 мл ҷойгир карда, ҳаҷми маҳлулро бо илова намудани об то ченак расонидем ва омехта кардем. 2,0 мл маҳлули ҳосилшударо дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 25 мл ҷойгир карда, 1 мл реактиви фосфорномолибденововолфрам, 10 мл об илова намуда, ҳаҷми маҳлулро бо маҳлули карбонати натрий 10,66% то ченак расонидем ва омехта намудем (маҳлули озмоишӣ). Баъд аз 30 дақиқа зиччии оптикии маҳлули озмоишӣ (A_2)-ро дар спектрофотометр дар дарозии мавҷи 760 нм дар кювети ғафсии қабаташ 10 мм, бо истифодаи об ҳамчун маҳлули муқоисавӣ чен кардем (расми 3.10).

Ченкунии зиччии оптикии маҳлули стандартӣ.

2,0 мл маҳлули НС-и пирогаллолро дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 25 мл ҷойгир карда, 1 мл реактиви фосфорномолибденововолфрам, 10 мл об илова намуда,

ҳаҷми маҳлулро бо илова намудани маҳлули карбонати натрий 10,6 % то ченак расонидем ва омехта намудем (маҳлули стандартӣ). Баъд аз 30 дақиқа зиччии оптикии маҳлули стандартӣ (A_3)-ро дар спектрофотометр дар дарозии мавҷи 760 нм дар кювети ғафсии қабаташ 10 мм, бо истифодаи об ҳамчун маҳлули муқоисавӣ чен кардем.

Микдори маҷмуи моддаҳои даббоғиро барои ҳисоби пирогаллол дар ашёи мутлақо хушк бо фоизҳо (X) бо формулаи зерин ҳисоб намудем:

$$X = \frac{62{,}5 \cdot (A_1 - A_2) \cdot a_0 \cdot 100}{A_3 \cdot a \cdot (100 - W)}, \qquad (3.3)$$

Ин ҷо

A_1 – зиччии оптикии маҳлули озмоишӣ ҳангоми муайянкунии маҷмуи моддаҳои даббоғӣ;

A_2 – зиччии оптикии маҳлули озмоишӣ ҳангоми муайянкунии маҷмуи моддаҳои даббоғие, ки аз ҷониби хокаи пӯст ҷаббида намешавад, барои ҳисоби пирогаллол;

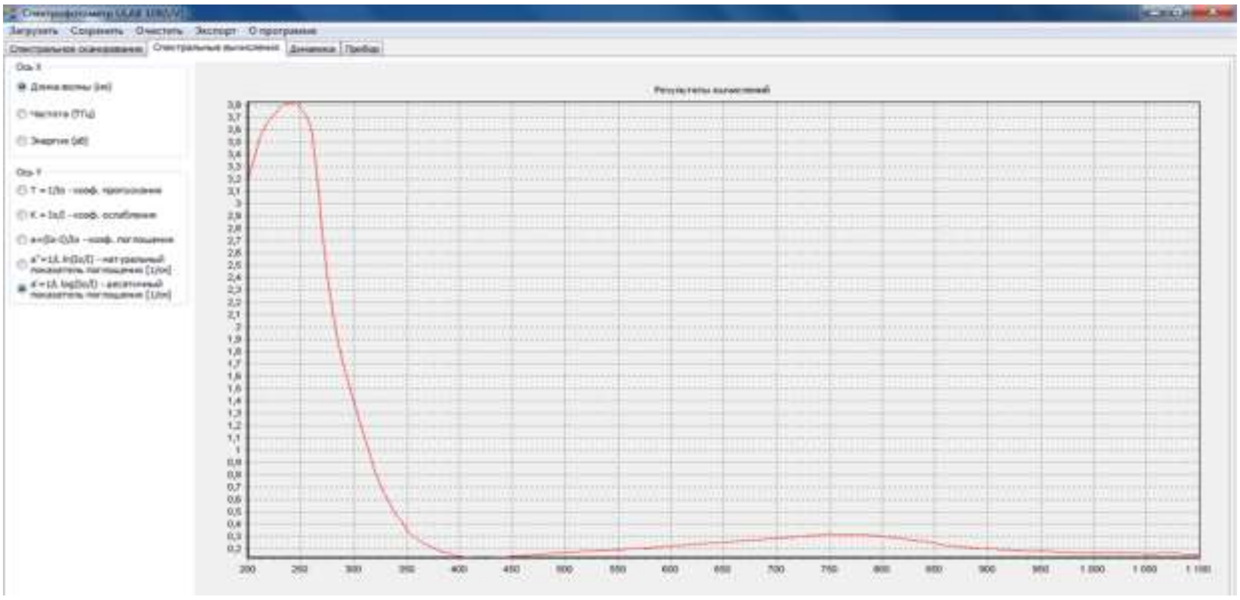
A_3 – зиччии оптикии маҳлули стандартӣ;

a – баркаши ашёи хоми растаниҳои доругӣ ё маводи растании доругӣ, г;

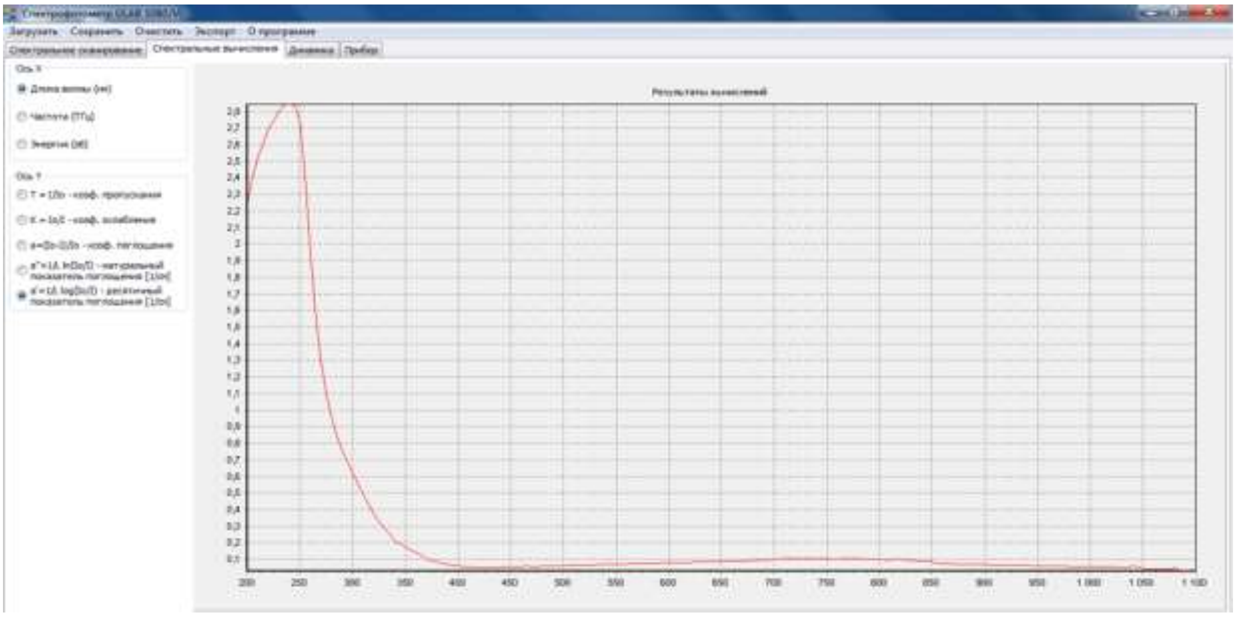
a_0 – баркаши НС-и пирогаллол, г;

W – намии ашёи хоми растаниҳои доругӣ ё маводи растании доругӣ, %.

Тайёр намудани маҳлули НС пирогаллол. 0,05 г (баркаши амиқ) НС пирогаллолро дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 100 мл ҷойгир карда, дар об ҳал намуда, ҳаҷми маҳлулро бо илова намудани об то ченак расонида, омехта намудем. 5,0 мл маҳлули ҳосилшударо дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 100 мл ҷойгир намуда, ҳаҷми маҳлулро бо илова намудани об то ченак расонида, омехта намудем. Маҳлулро дар шакли тоза тайёркардашуда истифода намудем.



Расми 3.9. - Спектрҳои тамоми пайвастагиҳои полифенолии гиёҳи мармараки мускатӣ то таъсири мутақобила бо хокаи пӯст



Расми 3.10. - Спектрҳои тамоми пайвастагиҳои полифенолии гиёҳи мармараки мускатӣ пас аз таъсири мутақобила бо хокаи пӯст

Қимати миёнаи миқдори танинҳо дар гиёҳи мармараки мускатӣ барои ҳисоби пирогаллол ва ашёи хоми хушки ҳавоӣ 1,40±0,08 %-ро ташкил медиҳад. Дар ашёи хоми расмие, ки манбаи таннинҳо мебошад, миқдори онҳо хеле зиёданд, масалан тибқи талаботи моддаҳои доруномавӣ дар баргҳои мармараки доругӣ бояд на камтар аз 4,5% танинҳо мавҷуд бошад [18,78]. Дар таҳқиқоти минбаъда доир ба стандартикунонии гиёҳи мармараки мускатӣ таҳлили

микдории таннинҳо аз ҷониби мо дигар гузаронида нашудааст, зеро микдори онҳо дар ашёи хом он қадар зиёд нест.

3.2. Таҳияи технологияи ҳосил намудани экстракти хушки мармараки мускатӣ

Бо риояи аҳамияти вобастагии байниҳамдигарӣ дар занҷири АХРД–экстракт – МДТ, таҳқиқот доир ба асосноккунии технологияи муносиби ба даст овардани экстракти хушки мармараки мускатӣ, бо мақсади ихроҷи МФБ-е, ки фаъолнокии фармакологиро зоҳир мекунанд, маҳз кислотаҳои гидроксикоричнӣ ва флавоноидҳо гузаронида шуд.

Ҳангоми таҳияи технологияи ҳосил намудани ЭХММ муайян намудани бузургиҳои АХРД, интихоби бузургиҳои муносиби раванди технологии экстрактсия (усули экстраксия, экстрагент), муайянкунии қиматҳои ҳудудие, ки ба сифати субстансияи ҳосилшуда ва таҳияи усулҳои назорати таҳлилии сифати ЭХММ мусоидат мекунад, зарур аст.

Барои таҳияи технологияи ҳосил намудани ЭХММ бузургиҳои асосии технологии АХРД омӯхта, гузаронида раванди экстраксия муайян карда шуд. Гиёҳи мармараки мускатиро дар майдакунаки лабораории навъи кордӣ майда кардем. Муайянкуниҳоро бо усули ДД XIV ФР, ДД XIII ФР гузаронидем, ки истинодҳо ба он дар боби 2 оварда шудаанд. Натиҷаҳои муайянкуниҳои бузургиҳои технологӣ дар ҷадвали 3.4 оварда шудаанд.

Ҷадвали 3.4. - Қиматҳои асосии технологии гиёҳи мармараки мускатӣ

Қиматҳо	Воҳиди ченак	Натиҷаҳои Муайянкуниҳо
Андозаи заррахо	мм	1,0 − 3,5
Вазни хос	г/мл	1,95 ± 0,027
Массаи ҳаҷмӣ	г/мл	0,34 ± 0,001
Массаи рехташуда	г/мл	0,56 ± 0,002
Масомадории қабати ашёи хом		0,82 ± 0,02
Шаффофияти ашёи хом		0,7151±0,0083
Ҳаҷми озоди қабати ашёи хом		0,71 ± 0,04
Дараҷаи варамкунӣ дар экстрагент, этаноли 70%	мл/г	0,44±0,04
Коэффитсиенти фурӯбурд бо экстрагент, этаноли 70%	мл/г	3,14±0,11

Натиҷаҳои муайянкунии таҳияи бузургиҳои технологии АХРД ҳангоми таҳияи технологияҳои ҳосил намудани ЭХММ истифода бурда шуданд.

3.2.1. Асоcноккунии усули экстраксия ва экстрагент ҳангоми ба даст овардани экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ

Ҳангоми интихоби усули экстраксия мо ба технологияҳои мавҷудаи экстраксия дар саноати фарматсевтии Ҷумҳурии Тоҷикистон, бо мақсади мутобиқгардонии технология зери таъсири дастгоҳҳои мавҷудаи технологӣ ва кам кардани хароҷоти бо интиқоли технология алоқамандбуда такя намудем. Аз усулҳои мавҷудаи экстраксия, ки то ҳол аҳамияти худро аз лаҳзаи пайдоиш ҳангоми ҳосил намудани экстрактҳои моеъ аз АХРД аз даст надодаанд, истифода намудем, ки дар баъзе сарчашмаҳои перколятсия экстраксияи полоишӣ номида мешаванд. Афзалияти асосии усули мазкур дастрасӣ, соддагии иҷроиши техникии дастгоҳ ва самаранокии баланди ҷаббиши МФБ аз ҳисоби нигоҳдории фарқияти баланди миқдори моддаҳои экстраксияшаванда дар ашёи хом ва экстрагент мебошад. Бо назардошти болозикр, ҳамчун усули ба даст овардани экстракти моеъи ЭХММ усули перколятсияро истифода намудем.

Ҳангоми интихоби экстрагент аз маълумотҳо доир ба қобилияти ҷабиши экстрагенти кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) ва флавоноидҳо аз АХРД истифода намудем. Аз ҷониби мо таҷриба доир ба интихоби экстрагент барои таҳияи шартҳои муносиби ҳосил намудани ЭХММ истифода бурда шуд. Интихоби экстрагенти муносиб дар технология маводи растанигӣ аҳамияти бузург дорад, экстрагент бояд дорои қобилияти интихобии ҷабиши бошад (ба таври максималӣ баромади МФБ ё маҷмуи онҳо аз АХРД ва ба таври камтарин – моддаҳои иловагӣ). Вай бояд ба сӯрохиҳои мавод ва аз девораҳои ҳуҷайраҳо ба осонӣ гузашта, қобилияти баланди намнокшавии ашёи хомро таъмин намояд, аз ҷиҳати фармакологӣ беэътино ва дар истифода аз нуқтаи назари чораҳои бехатарӣ мусоид бояд бошад (заҳролудӣ ва оташангезии камтарин), бояд ифлосшавии микробиологӣ монеъ гардад, ҳарорати пасти ҷӯшиш дошта, аз ҷиҳати арзиш дастрас бошад. Ҳангоми интихоби экстрагент

этанолро дар консентратсияҳои 50% (ҳаҷм/ҳаҷм), 70% (ҳаҷм/ҳаҷм), 96% (ҳаҷм/ҳаҷм) истифода намудем.

Этанол – моддаи беранг, шаффоф, бухоршаванда, намкаш, осондаргиранда ҳамчун экстрагент афзалиятҳо ва камбудиҳои муайян дорад. Афзалият: МФБ-ро, ки тавассути оби муқаттар ҷаббида намешавад, ба хубӣ ҷаббида мегирад; назар ба об ба ҷоришавии равандҳои гидролитӣ (вобаста аз консентратсия) камтар таъсир мекунад; таъсири ферментҳои зиёдро бекор мекунад; таъсири бактериякушӣ дорад; бухоршаванда буда, ҳарорати ҷушишаш дар ҳудуди (88,5-78,8)^{0}С ҳангоми тағйирёбии консентратсия аз 20 то 90% қарор дорад, ки имкон медиҳад моддаҳои ба таъсир ҳарорат ноустувор ҳангоми бухоршавӣ ва хушккунӣ нигоҳ дошта шаванд. Камбудиҳо: назар ба об аз девораҳои ҳуҷайраҳои АХРД бо душворӣ мегузарад; оташангез (шартҳои махсуси чораҳои бехатариро талаб мекунад); аз ҷиҳати фармакологӣ беэътино нест. Этанол ҳангоми ҳосил намудани экстрактҳо дар корхонаҳои саноатии химиявию фарматсевтӣ васеъ истифода бурда мешавад [2,8,39,51,84,86].

Яке аз меъёрҳое, ки имкон медиҳад қобилияти ҷаббиши экстрагент баҳо дода шавад, мавҷудияти моддаҳои экстрактивӣ дар АХРД ё боқимондаи хушк мебошад (ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.5.3.0006.15) [18]. Бақияи хушк ин маҷмуи МФБ – и экстрактшаванда мебошад, аммо ин маҷмуъ метавонад бо таркиби сифаташ вобаста аз экстрагент хеле фарқ кунад. Аз ин лиҳоз, ҳамчунин миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) ва флавоноидҳо бо истифодаи усуле, ки болотар зикр карда шуд, муайян карда шуд. Натиҷаҳои таҳқиқот доир ба интихоби консентратсияи маҳлули обию спиртӣ дар ҷадвали 3.5 оварда шудааст.

Чи хеле аз ҷадвали 3.5 дида мешавад, ҷаббиши нисбатан пурраи маҷмуи флавоноидҳо ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар шароитҳои ҳосилшавии экстрактҳои спиртӣ ҳангоми истифодаи этаноли 70% ба даст меояд (ҳаҷм/ҳаҷм).

Ҷадвали 3.5. - Бузургиҳои интихоби экстрагент

Экстрагент	Миқдори моддаҳои экстрактивӣ, %	Миқдори маҷмуи флавоноидҳо, %	Миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксиқаҳвагӣ, %
Этаноли 50% (ҳаҷм/ҳаҷм)	25,76±0,05	0,63±0,01	0,82±0,01
Этаноли 70% (ҳаҷм/ҳаҷм)	27,17±0,06	0,79±0,02	1,05±0,02
Этаноли 96% (ҳаҷм/ҳаҷм)	19,05±0,05	0,06±0,01	0,02±0,01

Ҳангоми афзудани миқдори этанол (50-70%) дар экстрагент миқдори моддаҳои экстрактивӣ, маҷмуи флавоноидҳо ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) он қадар зиёд намешавад, ки ба мавҷудияти шакли агликонӣ ва гликозидҳо бо афзалияти охирин нисбатан таъсир намекунад. Бо назардошти натиҷаҳои бадастомада (ҷадвал), ҳамчун экстрагенти муносиб этаноли 70 % (ҳаҷм/ҳаҷм) интихоб карда шуда буд. Маҳлулҳои спиртӣ метавонанд ба осонӣ то ҳолати экстрактҳои ғализ ва хушк ғализ гарданд.

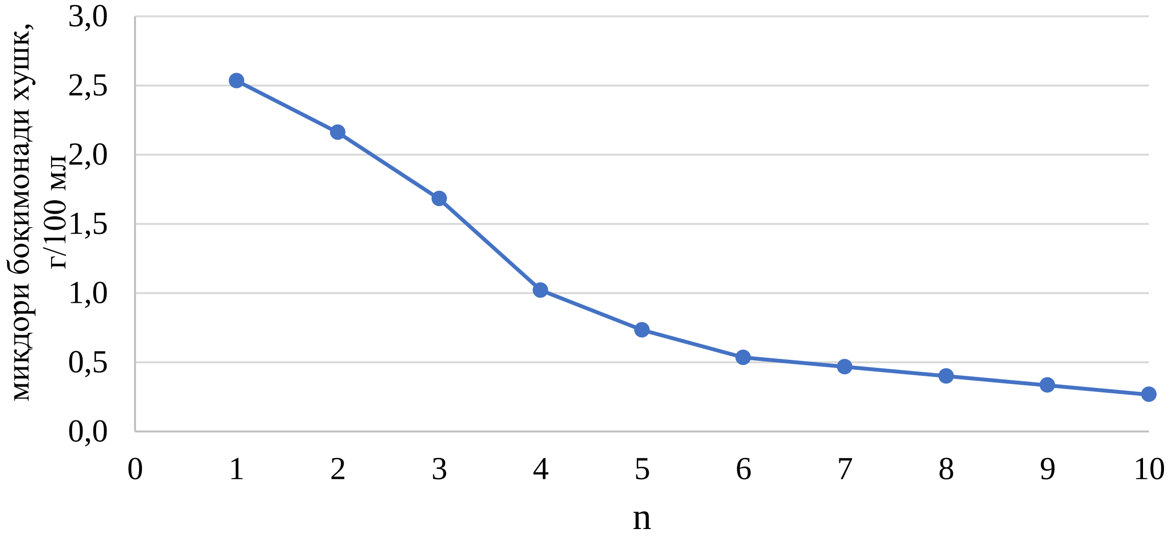
Марҳилаи минбаъдаи таҳқиқоти илмӣ асосноккунии таносуби ашёи хом ва экстрагент барои гузаронидани раванди экстраксия бо усули перколятсия буд. Барои илман асосноккунии интихоби таносуби вазни ашёи хом ба ҳаҷми экстрагент ҷараёни экстраксияро, яъне вобастагии миқдор МФБ-ро дар экстракт аз таносуби вазни ашёи хом ба ҳаҷми экстрагент омӯхтем [103]. Ин силсилаи таҷрибаҳоро бо усули перколятсия гузаронидем. Дар экстрактор 150 г гиёҳи мармараки мускатии майдакардашударо ҷой кардем. Андозаи зарраҳои ашёи хоми таҳқиқшавандаи гиёҳи мармараки мускатӣ 1-3,5 мм-ро ташкил дод, зеро ин дараҷаи муносибтарини майдакунӣ барои ин шакли ашёи хом мебошад. Пас аз анҷоми раванди тагшонкунӣ (24 соат), раванди экстраксияро оғоз намудем, суръати перколятсияро 12 мл/дақиқа ё 1 қатра/12 сония гузоштем. Намунаҳои экстрактҳои моеъро ҷудо-ҷудо бо қадами DER 1:1 ҷамъоварӣ намудем (яъне пайдарпай 150 мл-ӣ), раванди экстраксияро то ба даст омадани

экстракти умумӣ аз DER 1:10 гузаронидем.

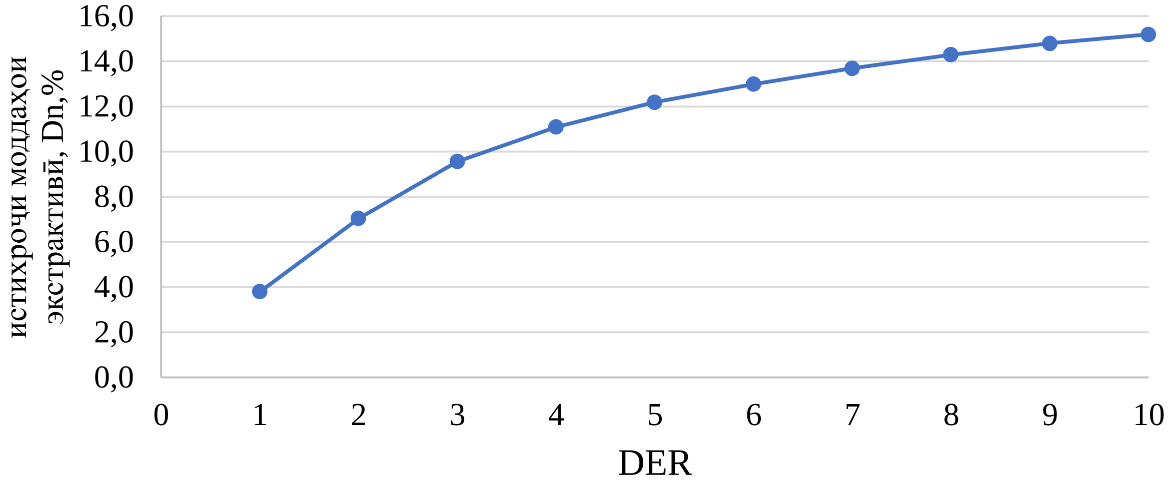
Барои ҳар як намуна ҳисобу китоби нишондиҳандаҳои асосии динамикаи раванд ба амал бароварда шуд. Муайянкунии миқдории мавҷудияти бақияи хушк (An, г) дар ҳиссаи алоҳидаи экстрактҳои моеъ, мавҷудияти бақияи хушк (Bn, г) дар экстрактҳои умумӣ, ҷаббиши моддаҳои экстрактивӣ (экстракти мутлақо хушк)-ро (Dn, %), бо формулаҳое ҳисоб намудем, ки дар боби 2 оварда шудааст. Натиҷаҳо дар ҷадвали 3.6 ва расмҳои 3.11, 3.12 оварда шудааст.

Ҷадвали 3.6. - Натиҷаҳои таҳлили раванди экстраксияи гиёҳи мармараки мускатӣ

DER	Ҳаҷми ҳиссаи алоҳидаи экстракт V_n, мл	Ҳаҷми экстракти умумӣ V_{n+1} дар марҳила, мл	Миқдори тагшони хушк				Ҷаббиши моддаҳои экстрактӣ, D_n, %
			ω_n, г/100 мл	A_n, г	B_n, г	C_n, %	
1:1	150	150,00	2,53	3,80	3,80	2,53	3,80
1:2	150	300,00	2,16	3,24	7,04	2,35	7,04
1:3	150	450,00	1,68	2,52	9,56	2,12	9,56
1:4	150	600,00	1,02	1,53	11,09	1,85	11,09
1:5	150	750,00	0,73	1,10	12,19	1,63	12,19
1:6	150	900,00	0,53	0,80	12,99	1,44	12,99
1:7	150	1050,00	0,47	0,70	13,69	1,30	13,69
1:8	150	1200,00	0,40	0,60	14,29	1,19	14,29
1:9	150	1350,00	0,33	0,50	14,79	1,10	14,79
1:10	150	1500,00	0,27	0,40	15,19	1,01	15,19



Расми 3.11. - Миқдори боқимондаи хушк дар n намунаи экстракти гиёҳи мармараки мускатӣ



Расми 3.12. - Ихроҷи экстракти мутлақо хушки гиёҳи мармараки мускатӣ вобаста аз таносуби DER

Ҳамин тариқ, истифодаи муносиби таносуби ашёи хом: экстрагент ҳамчун 1:6 ҳангоми перколятсия, яъне шумораи ҳаҷми экстрагент, ки барои экстрактсияи пурраи ашёи хом зарур аст, ба 6 баробар аст.

Марҳилаи минбаъда дар занҷираи технологии ҳосил намудани субстансияи ЭХММ тоза намудани экстракти моеъ бо усули тагшонкунӣ дар ҷойи хунук ба муддати шабонарӯз ва полоиш зери фишор буд. Экстракти моеи тозакардашударо дар бухоркунаки вакуумии ҳаракатнок дар ҳарорати (55±5) ^{0}C, фишори 0,05-0,1 атм бухор кардем. Экстракти ғализро дар ҷевони вакуумии хушккунанда (ғафсии қабаташ 2-3 мм) дар ҳарорати (55±5)^{0}C, фишори бақияи 0,1 атм ба муддати 1 шабонарӯз хушк намудем. Омехтаи хушки кафккардаи ранги сабзу дорчинӣ бо бӯйи хос ҳосил намудем. Экстракти хушкшударо аз лавҳаи пӯлодӣ бо андовача гирифта, дар осиёби куррагии озмоишгоҳӣ майда намуда, тавассути ғалбер (элак)-и андозаи сӯрохиҳояш 0,25 мм гузаронидем.

3.2.2. Тавсифи раванди технологии ҳосил намудани субстансияи экстракти хушки мармараки мускатӣ

Дар асоси маълумотҳои бадастомада, ки дар зерфасли 3.2 оварда шудааст, нақшаи технологии истеҳсоли экстракти хушки мармараки мускатии дар Тоҷикистон рӯянда тартиб дода шуда, бузургиҳои ҳудудии раванд муайян карда шуд. Нақшаи технологиро тибқи талаботи амалияи зарурии истеҳсолот

(GMP) тартиб додем ва пайдарпайии иҷрои амалиётиро дар расми 3.13 инъикос мекунем.

Ашёи хоми ибтидоӣ, маҳсулоти мобайнӣ ва маводҳо	*Тайёр намудани ЭХММ*	*Назорат дар раванди истеҳсол*
Гиёҳи мармараки мускатӣ →	**Марҳилаи 1** *Тайёр намудани АХРД;* ҷоду, ғалбер, тарозу	← Миқдори АХРД, андозаи заррачаҳо, якҷинсагӣ
Спирти этил, оби муқаттар →	**Марҳилаи 2** *Тайёр намудани экстрагент;* андозагир, реактор	← Консентратсияи этанол, ҳаҷми экстрагент, ҳарорат
	Марҳилаи 3 *Ҳосил намудани экстракти моеъ;* Перколятор	← Миқдори ашёи хом, миқдори экстрагент, вақти хунуккунӣ, суръати экстраксиякунӣ
	Марҳилаи 4 *Тоза кардани экстракти моеъ;* Тагшонкунак, друк-полонак	← ҳарорат, вақт, фишор
	Марҳилаи 5 *ғализкунии экстракти моеъ;* дастгоҳи вакуумӣ-бухорӣ	← ҳарорат, вақт, умқи вакуум, миқдори намӣ
	Марҳилаи 6 *Ҳосил намудани ЭХММ;* Ҷевони вакуумӣ - хушккунӣ, майдакунак, ҷамъоварданда	← Ҳарорат, вақт, умқи вакуум, намнокӣ, назорати маҳсулоти мобайнӣ
	Тақсимбандии ЭХММ	
Бастаҳои ПВХ, тамғакоғазҳо →	**Марҳилаи 7** *Тақсимбандӣ in balk дар бастаҳои ПВХ* дастгоҳи худкори баркашӣ	← Вазни пуркунӣ, маҷмуъ, тамғагузории дуруст (рақами силсила, муҳлати коршоямӣ)
қуттиҳои гофрокартон, тамғакоғазҳо →	**Марҳилаи 8** *Ҷобаҷогузорӣ дар зарфи гурӯҳӣ*	← Миқдори бастаҳо дар қуттиҳо, дурустии тамғагузорӣ
	Анбори нигоҳдорӣ дар карантин	← Назорати сифат тибқи УНС (усулҳои назорати сифат)
	Анбори маҳсулоти тайёр	

Расми 3.13. - Нақшаи технологии ҳосил намудани ЭХММ

Поёнтар тавсифи мухтасари ҳар як марҳилаи раванди технологӣ оварда шудааст.

Омода намудани истеҳсолот

Омодакунии истеҳсолотро тибқи амалиётҳои стандартӣ ва дастурамалҳои технологӣ иҷро мекунанд. Дар истеҳсоли экстракт ашёи хомеро истифода мебаранд, ки назорати пешакии шуъбаи назорати сифатро гузаштааст ва ба тамоми нишондиҳандаҳои сифат ҷавобгӯ аст. Ашёи хом ва маводи ёрирасонро дар анборҳо, дар зарфмонак ё рафҳо тибқи феҳрист, аз рӯйи хосиятҳои оташаангезӣ ва заҳролудӣ тибқи талаботи Қоидаҳои чораҳои бехатарии зиддисӯхтор барои корхонаҳои истеҳсоли маводи доругӣ нигоҳ медоранд. Интихоби намунаҳоро тибқи тартиботи стандартии амалиёт (ТСА) «Тартиби интихоби намунаҳои ашёи хоми ибтидоӣ» дар анбори ашёи хом дар ҳуҷраи махсуси синфи D мегузаронанд, ки бо дастгоҳи ҳавокаш таҷҳизонида шудааст.

Марҳилаи *1. Тайёр намудани экстрагент*

Ҳамчун экстрагент маҳлули обии 70 % этанолро (ҳаҷм/ҳаҷм) истифода мебаранд, бо роҳи омехта намудани спирти этили бо об софкоришуда ва бо мавҷудияти тақтиркунии спирт бо марҳилаи 6 ҳосил карда шудааст. Экстрагенти зикршударо ба марҳилаи 1 интиқол мекунанд.

Марҳилаи *2. Тайёр намудани ашёи хоми растаниҳои доругӣ*

Марҳилаи технологии майдакунии ашёи хоми гиёҳи мармараки мускатӣ дар ҳуҷраи майдакунии ашёи хом дар майдакунаки навъи корддор иҷро карда мешавад. Бо ёрии элак барои полоиши дастӣ андозаи зарраҳои майдашударо, ки бояд ба ҳисоби миёна 2-3 мм бошанд, тафтиш мекунанд.

Амалиёт дар дастгоҳи майдакунӣ зери ҳавокашии мунтазам гузаронида мешавад, ки миқдори мавҷудияти гарди растаниҳоро дар ҳудуди имконпазир таъмин мекунад. Дар анбори махсус ашёи хомеро, ки пешакӣ дар тарозу ба ҳар як силсила миқдори муайян баркашида шудааст, пур карда, мунтазам андозаи ашёи хоми растаниҳои майдакардашударо тафтиш мекунанд. Пас аз ин ашёи хоми майдакардашударо дар халтаҳои тозаи полиэтиленӣ ҷамъ намуда, бо тамғакоғази «Маҳсулоти мобайнӣ» тамғагузорӣ карда, дар тарозӯ бармешаканд

ва ба ҳуҷраи экстраксия интиқол мекунанд.

Марҳилаи *3. Ҳосил намудани экстракти моеъ*

Барои экстракткунии ашёи хом аз марҳилаи 1 этаноли 70% интиқол карда мешавад. Ашёи хоми экстрактшударо бо усули перколятсия дар ҳарорати хона то DER 1:6 мегузаронанд. Экстракти обию спиртии ҳосилшударо ба марҳилаи 4 интиқол мекунанд.

Марҳилаи *4. Тоза намудани экстракти моеъ*

Тагшонкунии экстракти обию спиртиро дар зарфе мегузаронанд, ки бо капсула барои хунуккунӣ муҷаҳҳаз карда шудааст. Экстракти обию спиртиро ба зарф рехта, намакобро ба капсула медиҳанд ва экстрактро дар ҳарорати 3-5^0C на камтар аз як шабонарӯз барои ба даст овардани моеи шаффоф тагшон мекунанд. Пас аз тагшонкунӣ экстракти обию спиртиро барои полоиш интиқол мекунанд.

Экстракти тагшоншударо зери фишор дар дастгоҳи полоишӣ бо истифодаи маводи полоишии белтинг, меполонанд.

Марҳилаи *5. Ғализ намудани экстракти моеъ*

Экстракти обию спиртиро дар бухоркунаки ҳаракатнок (роторӣ) дар вакуум дар ҳарорати 50-60°C буғкорӣ мекунанд. Буғкорӣ то ҳосил шудани моеи ғализи намиаш на зиёда аз 25-30% гузаронида мешавад. Моеи ғализи ҳосилшударо ба марҳилаи хушккунӣ интиқол мекунанд. Спирти тақтиршударо ба марҳилаи 1 интиқол мекунанд.

Марҳилаи *6. Ҳосил намудани ЭХММ*

Экстракти ғализро дар ҷевони вакуумии хушккунандаи рафдор хушк карда, моеи ғализро ба рӯйи лавҳаҳои пӯлодӣ мемоланд, ғафсии қабат бояд 2-3 мм-ро ташкил диҳад. Хушксозӣ дар ҳарорати 55±5^0C, фишори 0,1 атм ба муддати 1 шабонарӯз гузаронида мешавад. Баъд аз як шабонарӯз омехтаи хушки кафкдори тобиши сабзу дорчинии бӯйи хосдоштаро ҳосил мекунем. Экстракти хушкшударо аз лавҳаҳои пӯлодӣ бо андовача гирифта, дар майдакунаки куррашакли озмоишгоҳӣ бо минбаъд полидан аз элаки андозаи сӯрохиҳояш 0,25 мм майда мебезанд.

***Марҳилаҳои** 7-8. Тақсимбандӣ, борпечкунӣ ва тамғазании ЭХММ*

Амалиёти баркашидан ва борпечкунии ЭХММ-ро дар болои миз дар тарозу иҷро мекунанд. Назорати сифати маҳсулоти тайёрро (дар озмоишгоҳи шуъбаи назорати сифат) тибқи УНС иҷро мекунанд.

3.3. Стандартикунонии субстансияи экстракти хушки мармараки мускатӣ

Стандартикунонии субстансияи ЭХММ-ро тибқи усулҳои стандартикунонии гиёҳи мармараки мускатие, ки дар зерфаслҳои 3.1.1 ва 3.1.2 оварда шудаанд, яъне аз рӯйи муайянкуниҳои миқдории маҷмуи флавоноидҳо ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) иҷро мекунанд.

Муайянкунии миқдории флавоноидҳо

Муайянкунии миқдории флавоноидҳоро тибқи усули такмилёфтаи таъсири мутақобила бо реактиви хлориди алюминий иҷро намудем. Ҳамчун намунаи стандартӣ (НС) апигенини навъи Sigma (тозагиаш 95%) истифода намудем.

Усули муайянкунии маҷмуи флавоноидҳо дар ЭХММ.

Маҳлули ибтидоӣ. 0,07 г экстракт (баркаши амиқ)-ро дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 10 мл ҷойгир намудем ва бо илова кардани спирти метил то ченак расонида, полидем.

Маҳлули таҳқиқшаванда. 1 мл маҳлули экстракти хушкро дар колбаи ченакдори 10 мл-ӣ ҷойгир карда, то ченак маҳлули спиртии 2%-и хлориди алюминий илова намудем.

Маҳлули талофӣ.

Барои тайёр намудани маҳлули муқоисавӣ 1 мл экстракти хушкро дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 10 мл ҷойгир намудем ва бо спирти метил то ченак расонидем.

Зиччии оптикии маҳлули озмоиширо баъд аз 15 дақиқа бо роҳи муқоиса бо маҳлули талофӣ дар дарозии мавҷи 390 нм чен мекунанд.

Миқдори маҷмуи флавоноидҳоро дар ЭХММ аз рӯйи бозҳисоб бо апигенин бо фоизҳо бо формулаи зерин муайян намудем:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_{ст} \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100}{A_{ст} \cdot m_1 \cdot V_2 \cdot V_{ст}} \qquad (3.4)$$

Ин ҷо X – миқдори маҷмуи флавоноидҳо аз рӯйи бозҳисоб бо апигенин, %;

A_1 – зиччии оптикии маҳлули озмоишӣ;

$A_{ст}$ – зиччии оптикии маҳлули НС;

V_1 – ҳаҷми намунаи озмоишии экстракти хушки серобкардашуда, мл;

m_1 – баркаши экстракти хушк, г;

$m_{ст}$ – баркаши НС, г;

V_2 – ҳаҷми маҳлули ибтидоии намунаи озмоишии экстракти хушке, ки барои таҳқиқ гирифта шудааст, мл;

V_3 – ҳаҷми маҳлули намунаи стандартие, ки барои таҳқиқ гирифта шудааст, мл;

$V_{ст}$ – ҳаҷми маҳлули НС, мл.

Мо усули таҳияшударо барои муайян кардани миқдори флавоноидҳо, ҳамчун гурӯҳи асосии моддаҳои фаъоли биологие, ки барои фаъолнокии фармакологии ЭХММ масъуланд, валидатсия кардем. Дақиқияти усулро санҷида, махсусият, хаттӣ будан, дурустӣ, саҳеҳӣ, инчунин устувории маҳлулҳоро муайн намудем. Барои гузаронидани таҳқиқот экстракти хушки мармараки мускатиро истифода намудем.

Махсусияти интихоби усули мазкурро доир ба апигенин тасдиқ намуда, панҷтогӣ маҳлулҳои НС ва ЭХММ-ро истифода намудем. Илова бар ин миқдори умумии флавоноидҳоро дар маҳлулҳои озмоишӣ, аз ҷумла қимати миёна, тағйирёбии стандартӣ ва тағйирёбии нисбии стандартиро ҳисоб кардем.

Ҳангоми муайянкунии хаттӣ будани бузургии ҷаббиши силсилаи маҳлулҳои НС-и апигенини консентратсияи мухталифро дар нури УБ чен кардем. Вобастагии хаттӣ дар шакли формулаи зерин ифода ёфтааст:

$$Y = b \times X + a, \qquad (3.5)$$

Ин ҷо Y – қимати бузургии зиччии оптикии маҳлули НС; X – консентратсияи маҳлули НС; a – узви озоди вобастагии хаттӣ; b – коэффитсиенти кунҷии вобастагии хаттӣ.

Аз рӯйи шаш маҳлули НС бо консентратсияи мухталифи апигенин ҷадвали дараҷабандии вобастагии нишондиҳандаҳои бадастомадаи зиччии оптикӣ аз консентратсияи маҳлул сохта шуд. Собити муодилаи *a* (аъзои озоди

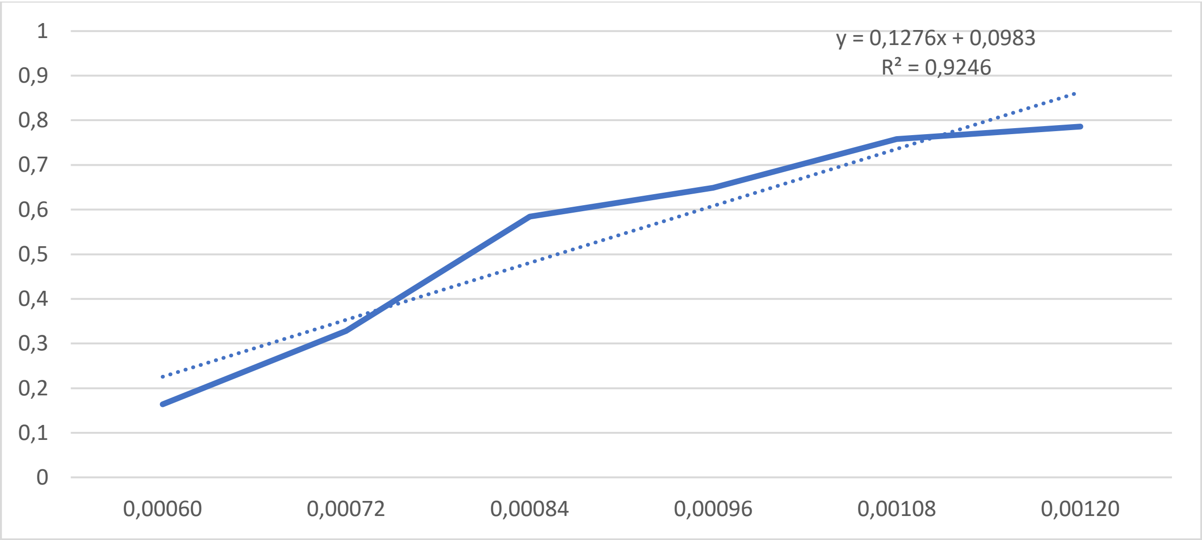
вобастагии хаттӣ) ва *b* (коэффитсиенти кунҷии вобастагии хаттӣ) ҳисоб карда шуд.

Барои таҳияи усули муносиб соҳаи вобастагии хаттии зиччии оптикӣ аз консентратсияи моддаи таҳлилшаванда (апигенин) муқаррар карда шуд. Муайянкунии хаттӣ буданро дар 6 дараҷаи консентратсияҳои экстрактҳои таҳлилшуда гузаронидем (ҷадвали 3.7, расми 3.14). Консентратсияи маҳлули комплекси апигенин бо хлориди алюминий аз 0,00060 то 0,00120% ба қимати зиччии оптикӣ аз 0,164 то 0,786 мувофиқ аст. Вобастагии мазкур бо муодилаи хаттӣ навишта мешавад:

$$Y = 0{,}1276 \times X + 0{,}0983 \qquad (3.6)$$

Ҷадвали 3.7. - Муайянкунии вобастагии хаттии зиччии оптикӣ аз консентратсияи СО апигенин

С (консентрасияи НС-и апигенин, %)	0,00060	0,00072	0,00084	0,00096	0,00108	0,00120
$А_{ст}$ (зиччии оптикии маҳлули НС-и апигенин)	0,164	0,328	0,584	0,649	0,758	0,786

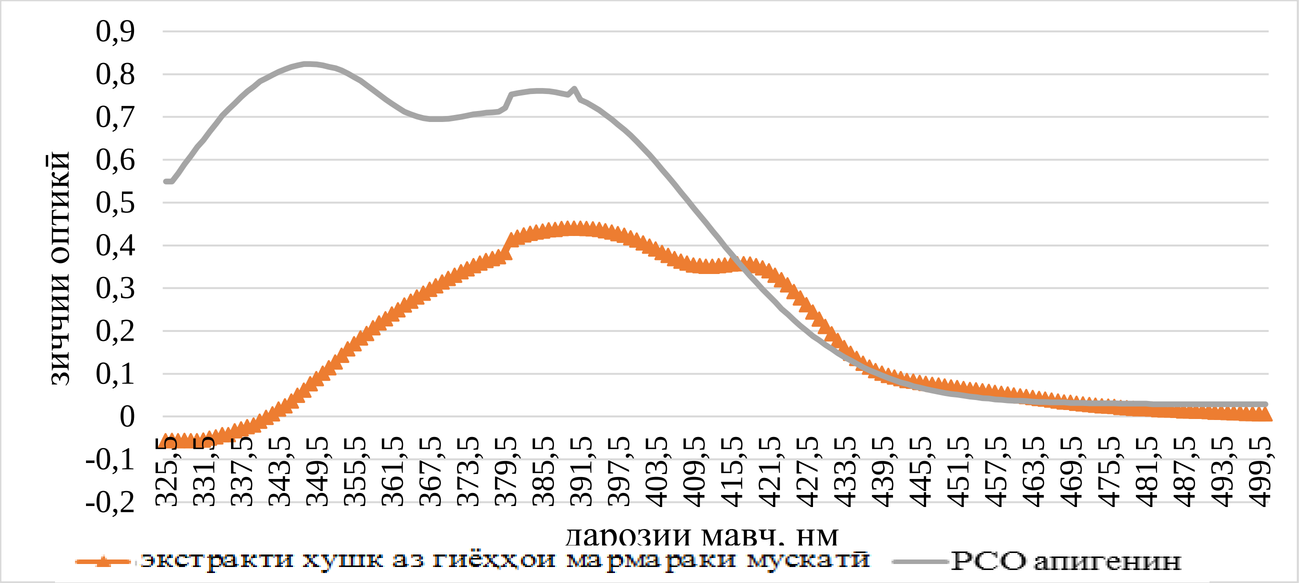


Расми 3.14. - Графики вобастагии зиччии оптикии маҳлули апигенин аз консентратсияи он (ченкуниҳо дар дарозии мавҷи 390 нм)

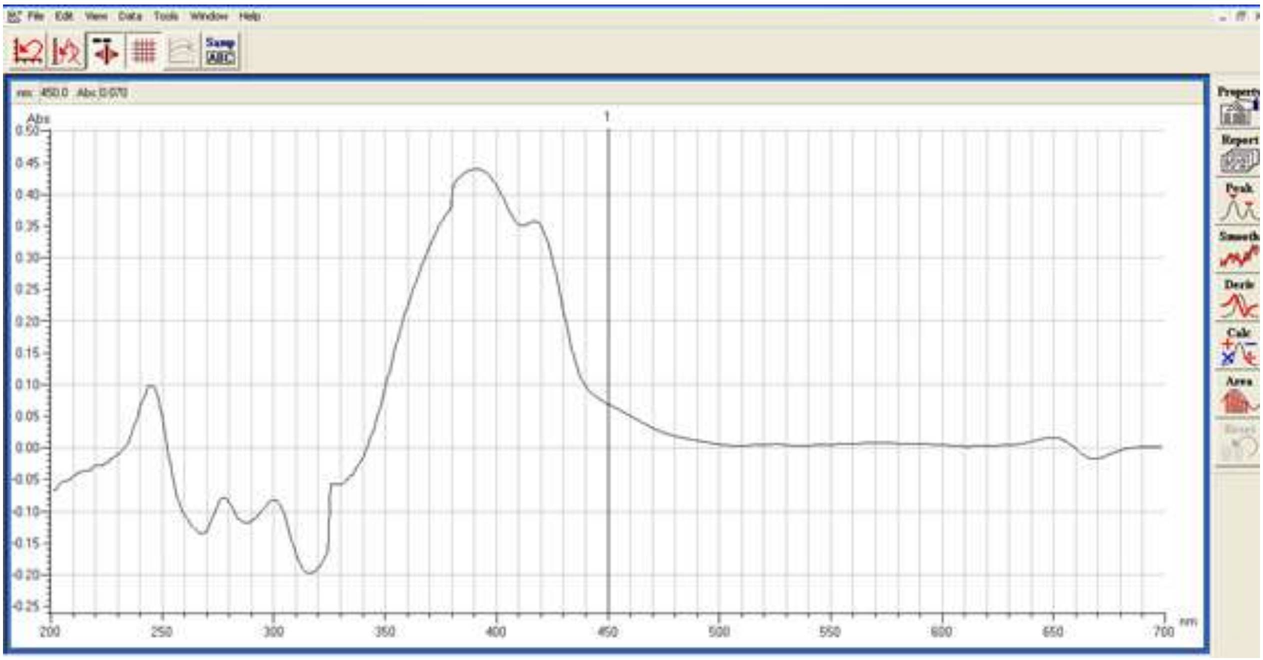
Ҳангоми муайянкунии миқдори маҷмуи флавоноидҳо аз рӯйи бозҳисоб бо апигенин бо усули спектрофотометрияи диференсиалӣ спектрҳои фурӯбари

маҳлулҳои экстракт бо илова намудани хлориди алюминий гирифта шуд (расми 3.15, 3.16). Натиҷаҳои муайянкунии миқдории умумии флавоноидҳо дар ЭХММ дар ҷадвали 3.8 оварда шудааст.

Қимати миёнаи миқдори маҷмуи флавоноидҳо дар экстракти хушк – 13,46±0,47%.



Расми 3.15. - Спектрҳои фурубари маҳлули ЭХММ ва маҳлули НС-и апигенин пас аз илова намудани маҳлули хлориди алюминий



Расми 3.16. - Спектрҳои фурӯбари маҳлули ЭХММ пас аз илова намудани маҳлули хлориди алюминий

Ҷадвали 3.8. - Натиҷаҳои муайянкунии миқдории маҷмуи флавоноидҳо дар ЭХММ

Номгӯи намунаҳо	Дарозии таҳлилии мавҷ, нм	Зиччии оптикӣ	Миқдори флавоноидҳо дар экстракт, %	Тавсифоти метрологӣ
НС апигенин	390	0,766	-	S_x= 0,14636
Намунаи 1	390	0,440	13,3151	$S_{\bar{x}}$= 0,382571
Намунаи 2	390	0,439	13,6259	Δx = 0,4756324
Намунаи 3	390	0,439	13,5872	ε = 3,49%
Намунаи 4	390	0,440	13,4460	
Намунаи 5	390	0,441	13,3268	
Қимати миёна $\dot{x}\pm\Delta\dot{x}$, %	13,46±0,47			

Дурустиро дар маҳлулҳои НС-и се консентратсияи мухталиф таҳқиқ намудем. Миқдори миёнаи апигенин, тағйирёбии стандартии ҳар як консентратсияи санҷидашуда ва тағйирёбии нисбии стандартиро ҳисоб намудем.

Дақиқии усул бо дараҷаи монанд будани натиҷаҳо дар силсилаи ченкуниҳо тасдиқ карда шуд. Бо ин мақсад монандии натиҷаҳоро дар мисоли панҷ маҳлули таҳқиқшудаи ЭХММ дар ҳамон як шароит омӯхтем. Миқдори миёнаи маҷмуи флавоноидҳо, тағйирёбии стандартӣ ва тағйирёбии нисбии стандартии ин ченкуниҳоро ҳисоб намудем.

Устувории маҳлулҳоро бо ченкунии ҷаббиши се маҳлул дар нури УБ пас аз тайёр намудан ва баъд аз 15, 30, 45 ва 60 дақиқа таҳқиқ кардем. Муқаррар карда шуд, ки маҳлул дар сурати мавҷудияти реактиви хлориди алюминий дар фосилаи вақти додашуда устуворанд. Аз ин лиҳоз гузаронидани ченкуниҳо пас аз 30 дақиқаи баъд аз тайёр намудани маҳлулҳо тавсия дода мешавад.

Муайянкунии миқдории кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты)

Усули муайянкунии маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар ЭХММ.

Маҳлули ибтидоӣ. 0,7 г (массаи амиқ)-и маводи хокамонандро дар колбаи ҳаҷмаш 200 мл ҷойгир карда, 80 мл этаноли 50% илова намуда, бо яхдони баръакс дар ҳаммоми обӣ ба муддати 30 дақиқа гарм карда, то ҳарорати хона хунук мекунанд ва дар колбаи ҳаҷмаш 100 мл меполонанд. Полонакро бо 10 мл этаноли 50% то ченак мешӯянд ва омехта мекунанд.

Маҳлули таҳқиқшаванда. 1,0 мл маҳлули ибтидоиро дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 10 мл ҷойгир карда, пайдарпай баъд аз ҳар илова кардани 2 мл маҳлули кислотаи хлориди 0,5 М, 2 мл маҳлули навтайёркардаи 10 г нитрити натрий ва 10 г молибдати натрийро дар 100 мл об, 2 мл маҳлули сероби гидроксиди натрий, ҳаҷми маҳлулро то ченак (нишона) бо илова кардани об расонида, омехта мекунанд.

Маҳлули талофӣ. 1,0 мл маҳлули ибтидоиро дар колбаи ченакдори ҳаҷмаш 10 мл ҷойгир карда, бо илова намудани об то ченак мерасонанд ва омехта мекунанд.

Дарҳол зиччии оптикии маҳлули озмоиширо дар спектрофотометр дар дарозии мавҷи 505 нм дар кювети ғафсиаш 10 мм нисбат ба маҳлули талофӣ чен мекунанд. Миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагиро (гидроксикоричные кислоты) аз рӯйи бозҳисоби кислотаи руморан, бо фоизҳо ва бо формулаи зерин ҳисоб мекунанд:

$$X = \frac{A_1 \cdot 2{,}5}{m_1} \qquad (3.7)$$

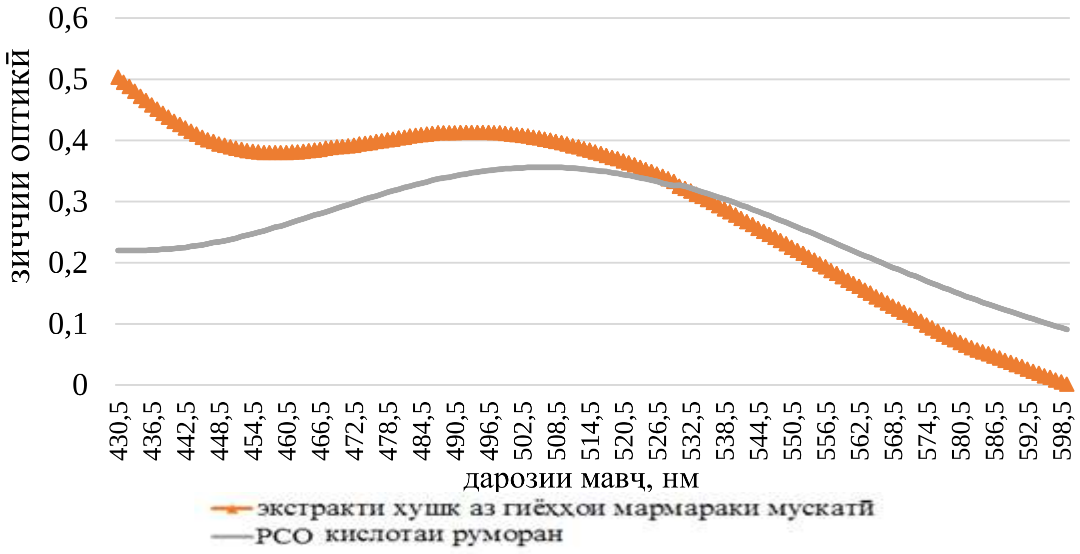
Ин ҷо: X – миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) аз рӯйи бозҳисоби кислотаи руморан, %;

A – зиччии оптикии маҳлули озмоишӣ ҳангоми дарозии мавҷи 505 нм;

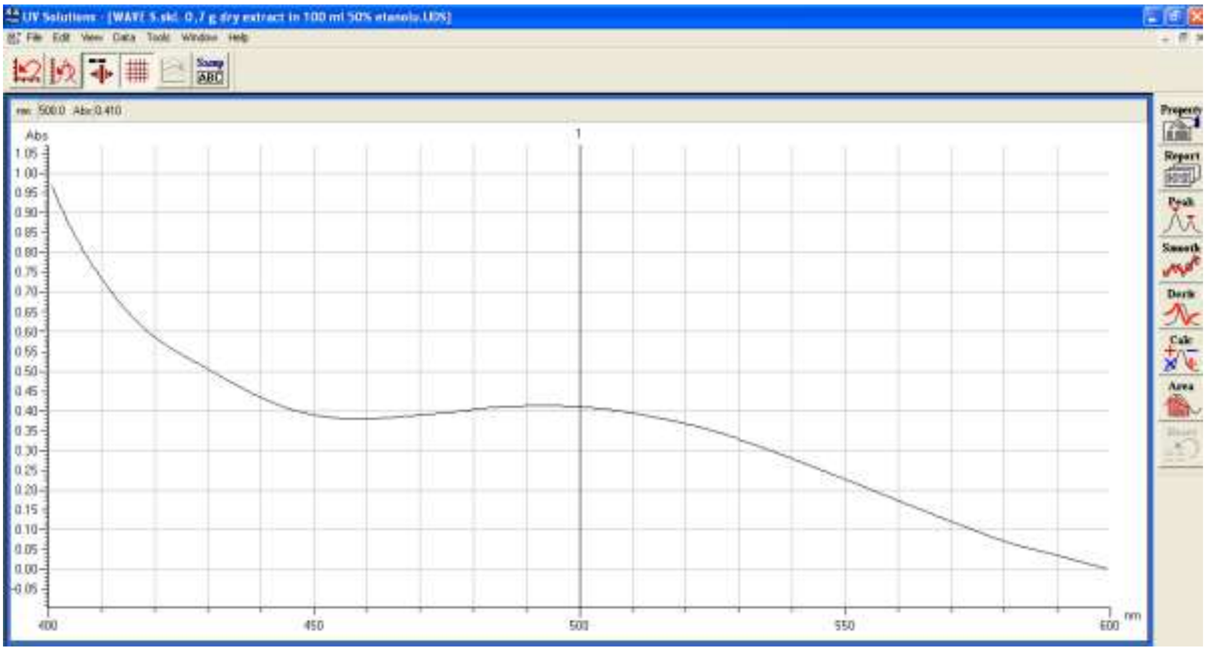
m – массаи ашёи хоми озмоишӣ, бо грамм.

Дар расмҳои 3.17, 3.18 спектрҳои фурӯбари маҳлулҳои ЭХММ ва НС-и кислотаи руморан, ки пас аз таъсири байниҳамдигарӣ бо реактиви нитрити

молибден ҳангоми муайянкунӣ бо усули спектрофотометрияи тафриқавӣ ба даст омадаанд, миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) барои ҳисоби кислотаи руморан нишон дода шуданд. Натиҷаҳои муайянкунии миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар экстракти хушк дар ҷадвали 3.9 оварда шудааст.



Расми 3.17. - Спектрҳои фурӯбари маҳлулҳои ЭХММ ва маҳлули НС кислотаи руморон (розмарин) пас аз илова намудани реактиви нитрит-молибденӣ



Расми 3.18. - Спектрҳои фурӯбари маҳлулҳои ЭХММ пас аз илова намудани реактиви нитрит-молибденӣ

Ҷадвали 3.9. - Натиҷаҳои муайянкунии миқдории маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар ЭХММ

Номгӯи намунаҳо	Дарозии таҳлилии мавҷ, нм	Зиччии оптикӣ	Миқдори кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ дар экстракт, %	Тавсифоти метрологӣ
НС кислотаи руморан	505	0,356	-	
Намунаи 1	505	0,404	1,4359	S_x= 0,004352272
Намунаи 2	505	0,400	1,4247	$S_{\bar{x}}$= 0,065971752
Намунаи 3	505	0,403	1,4344	Δx =0,082019631
Намунаи 4	505	0,403	1,4350	ε = 5,59%
Намунаи 5	505	0,404	1,4371	
Қимати миёна ẋ±Δẋ, %	1,43±0,08			

Қимати миёнаи миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар ЭХММ аз рӯйи бозҳисоби кислотаи руморан 1,43±0,08%-ро ташкил дод.

3.3.1. Махсусияти сифатҳои экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ

Дар асоси натиҷаҳои бадастовардае, ки дар фаслҳои пешинаи боби 3 зикр гардидаанд ва самти ҳадафии сифати ЭХММ-ро ташкил медиҳанд, махсусият барои ЭХММ тибқи талаботи ДДС.1.1.0006.15 барои моддаҳои аслашон растанигӣ тарҳрезӣ карда шудааст.

Ҷадвали 3.10. - Махсусияти сифати ЭХММ

Нишондиҳандаҳои сифат	Меъёрҳои тағйирёбӣ	Усулҳои озмоиш
Тавсифот	Омехтаи аморфии ранги сабзи қаҳваранг бо бӯи хос	Органолептикӣ
Муайянкунӣ: кислотаи гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислот)	Дар хроматограммаи маҳлули озмоишӣ дар сатҳи минтақаи НС кислотаи руморан бояд минтақае мушоҳида карда шавад	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.2.0003.15 хроматографияи тунукқабат
Муайянкунии миқдорӣ: Маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) Маҷмуи флавоноидҳо	На камтар аз 1,20 % На камтар аз 13,0 %	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.1.0003.15 Спектрофотомерия дар нури УБ ва соҳаи нури дидашаванда
Рутубатнокӣ, %	На зиёда аз 5 %	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.1.0010.15 Талафи масса ҳангоми хушккунӣ
Таркиби гранулометрӣ	95%-ро ҷузъиёте бо андозаи зарраҳои 250 мкм ишғол мекунад	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.1.0015.15 таҳлили ғалберӣ
Металҳои вазнин	На зиёда аз 0,01% (100 ppm)	ДД XIV ФР, ҷилди 11, ДДС.1.2.2.2.0012.15; ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.5.3.0009.15

Идомаи ҷадвали 3.10

Покии микробиологӣ	Миқдори умумии микроорганизмҳои аэробӣ – на зиёда аз 10^4 КОЕ дар 1 г; Миқдори умумии занбӯруғҳои хамирмоягӣ ва мағорӣ – на зиёда аз 10^2 КОЕ дар1 г; Набудани *Escherichia coli* дар 1 г; Набудани бактерияҳои насли *Salmonella* дар 25 г; Набудани *Pseudomonas aeruginosa* дар 1 г; Набудани *Staphylococcus aureus* дар 1 г; Энтеробактерияҳое, ки ба таъсири талха устуворанд, − на зиёда аз 10^2 КОЕ дар 1 г.	ДД XIV, ҷилди 11, ДДС.1.2.4.0002.18
Борпечкунӣ	1 ва 2 кг-ӣ дар бастаи ПВХ	Тибқи УНС (усулҳои назорати сифат) ДД XIV, ҷилди 11, ДДС.1.1.0019.15
Тамғазанӣ	Ниг. намунаи тасдиқшудаи борпечкунӣ	Тибқи УНС (усулҳои назорати сифат) ДД XIV, ҷилди 11, ДДС.1.1.0019.15
Нигоҳдорӣ	Дар зарфҳои ҳавоногузар, дар ҷойи аз равшанӣ ҳифзшуда, дар ҳарорати (25±2)^{o}C ва намнокии (60±5)%	ДД XIV, ҷилди 11, ДДС.1.1.0011.15 ДД XIV, ҷилди 11, ДДС.1.1.0019.15
Муҳлати коршоямӣ	2 сол	Тибқи УНС (усулҳои назорати сифат) ДД XIV, ҷилди 11, ДДС.1.1.0009.18
Таъсири асосии фармакологӣ	зиддиилтиҳобӣ, таскиндиҳанда ва пешоброн	Тибқи УНС (усулҳои назорати сифат)

Усулҳои тарҳрезишудаи назорати сифати (УНС) ЭХММ дар замимаҳо оварда шудаст.

БОБИ 4. ТАҲИЯИ ТАРКИБ ВА ТЕХНОЛОГИЯИ ШАКЛИ ДОРУГИИ КАПСУЛАҲОИ САХТИ ЖЕЛАТИНӢ ДАР АСОСИ СУБСТАНСИЯИ ЭКСТРАКТИ ХУШКИ МАРМАРАКИ МУСКАТӢ

4.1. Маълумоти мухтасар дар бораи фаъолнокии фармакологии растаниҳои ҷинси *Salvia L.*

Salvia L. – яке аз ҷинсҳои калонтарини оилаи *Lamiaceae* мебошад, ки тақрибан 900 намудро дар бар мегирад [3,7,96]. Растании доругии нисбатан хуб омӯхташуда *Salvia officinalis* L. (мармараки доругӣ) мебошад. Ҷабидаҳои обӣ ва обию спиртии баргҳо, инчунин равғани эфир аз давраҳои қадим дар тиб истифода бурда мешаванд. Баргҳои *S. officinalis* равғани эфирӣ (то 2,5%), инчунин ди - ва тритерпенҳо, фенилпропаноидҳо, маҳсулоти кислотаи қаҳва, аз он ҷумла кислотаи руморан ва кислотаи литоспермикӣ, флавоноидҳо, моддаҳои даббоғӣ ва ғайра доранд. [20,31,150,171]. Маводи дорувории барги С. officinalis дорои хосиятҳои безараркунанда, зиддиилтиҳобӣ, часпакӣ, хунманъкунанда, нармкунанда ва пешоброн буда, арақкуниро кам мекунанд. Ҷушобаи баргҳо дорои фаъолнокии зиддистрессӣ мебошад. Дар таҳқиқот дар натиҷаи ба ҷузъҳо ҷудокунии ҷабидаҳои метанолӣ аз баргҳои *S. officinalis* се флавон ва ду дитерпени абиетанӣ ошкор карда шуданд, ки ҳамчун моддаҳои фаъоли нисбат ба ретсепторҳои бензодиазепинӣ амал мекунанд. Баъзе флавонҳо, мисли апигенин, лютеолин, линарин ва гиспидулин тавассути механизми системаи кислотаи гамма-аминноравғанини-ергикӣ (ГАМК – гамма – аминомаслянокислотно - ергическая система) ба мисли бензодиазепинҳо таъсири монанд доранд [1, 20].

Ғайр аз шакли доруномавӣ, *S. aethiopis* L. (мармараки эфиопиявӣ), *S. sclarea* L. (мармараки мускатӣ), *S. plebeia* R. Br. (мармараки оддӣ), *S. daghestanica* Sosn. (мармараки доғистонӣ), *S. elegans* Vahl (мармараки борик) ва ғайра моҳияти илмӣ низ доранд [7]. Дар ҷабидаҳои обию спиртии баргҳои *S. elegans* кислотаи урсол ва флавоноид 5-О-(6-рамнозилглюкозид)-7-гидрокси-4’-метоксифлавонон ошкор ва ҷудо карда шуд, ки дар мушҳо фаъолнокии антидепрессивӣ зоҳир намуданд. Дар таҳқиқоти худ M. Herrera-Ruiz ва дигарон

фаъолнокии анксиолитӣ ва антидепрессивии ҷабидаҳои обию спиртии (экстрагент – спирти этили 60%) аз гулҳо ва баргҳои *S. elegans* гирифташударо дар мушҳо санҷиданд. Ҷабидаҳое, ки тавассути даҳон ворид карда шуданд, вақти ҷойгиршавии мушҳоро дар тарафи равшаншуда дар озмоиши «камераи торик – равшан» ва беҳаракатии ҳайвонҳоеро, ки ба шиноварии маҷбурӣ дучор шуда буданд, инчунин вақти сарф кардани ҳайвонҳоро дар бозуи кушода ва воридшавиро ба оғӯшҳои кушод дар озмоиши «лабиринти салибшакли бардошташуда» зиёд намуд. Худи ҳамин ҷабида ба фаъолияти вазифаи муҳаррикии ихтиёрие, ки дар озмоиши «майдони кушод» омӯхта шуда буд, таъсир нарасонд. Ҷабида обию спиртии баргҳои *S. reuteriana* Boiss. (мармараки нахичеванӣ (Рейтер) (100 мг/кг) дар мушҳо дар озмоиши «лабиринти салибшакли бардошташуда» таъсири анксиолитикӣ расонид [81]. Дар таҳқиқоти N. Javdan ва дигарон дар каламушҳои навъи Wistar таъсири нейрофармакологии маҳсулоти баргҳои *S. hypoleuca* Benth муайян карда шуд. Ҷабидаҳои обии баргҳои *S. leriifolia* Benth. (мармараки лериелистӣ) хоберо, ки бо таъсири пентобарбитал бо вояҳои аз 1,15 ва 1,57 г/кг ба вуҷуд оварда шуда буд, зиёд намуд, аммо таъсири он назар ба диазепам сусттар буд. Равғани эфири *S. sclarea* (мармараки мускатӣ) таъсири беҳискунонии гексобарбитал (доруи «Эвипан»)-ро дар вояҳои камтар аз 20% LD50 хеле зиёд намуд (дар каламушҳои нарина 520 мг/кг), аммо ба фаъолияти муҳаррикии ихтиёрӣ ва рефлекси статокинетикӣ он қадар таъсир нарасонид. Моддаҳои фаъоли биологии равғани эфири *S. triloba* L. (мармараки буттагӣ) хоби калламушҳоро, ки бо таъсири гексобарбитал ба вуҷуд оварда шуда буд, тамдид медиҳанд. Ҷабидаҳои этанолии *S. triloba* ба макони ретсепторҳои кислотаи гамма-аминноравғанини-ергикӣ (ГАМК – гамма – аминомаслянокислотно - ергическая) - ретсептори бензодиазепинӣ шабоҳати муътадил нишон дод. *S. guaranitica* A. St.-Hil. ex Benth. (мармараки гуарани) дар Америкаи Лотинӣ растании расмии доругӣ ба ҳисоб рафта, маводи доруворӣ аз АХРД тайёр кардашуда ҳамчун маводи оромкунанда истифода бурда мешаванд. Нишон дода шуд, ки пайвастагиҳои маҳсулоти этанолии аз қисматҳои рӯйизаминии

растанӣ ошкоршуда - флавон сирсилиол (5,3′,4′-тригидрокси-6,7-диметоксифлавон) ва эфири этилии кислотаи қаҳва, лигандҳои шабоҳати пасти рақобатпазири ретсепторҳои бензодиазепин мебошанд. Дар таҳқиқоти дигар сирсилиол таъсири тақвиятдиҳии воявобастаро ба хобе, ки тавассути пентобарбитал ба вуҷуд оварда шуда буд, зоҳир намуд. Аз ин лиҳоз, сирсириол дорои хосиятҳои оромкунандагӣ ва хобоварӣ буда, эҳтимол, ба ретсепторҳои бо ном бензодиазепинии навъи I таъсир мекунад.

Ҷабидаҳои этанолӣ аз қисматҳои рӯйизаминии *S. haematodes* L. таъсири антидепрессантӣ дошта, давомнокии хоберо, ки дар мушҳо бо таъсири пентобарбитал ба вуҷуд оварда шудаст, хеле зиёд карда, ангезиши калламушҳоро, ки бо таъсири амфетамин низ ба вуҷуд омада буд, кам кард. Таъсири оромкунанда аз натиҷаҳое маълум аст, ки афзоиши вақти зинда мондани гипоксиро дар мушҳо нишон дод. Решаи *S. miltiorrhiza* Bunge (мармараки решасурх) дар Чин барои ҳосил намудани маводи доруворие, ки ҳангоми муолиҷаи бехобии асабонӣ истифода бурда мешаванд, хеле маъмул аст. Johnston G.A. бо ҳаммуаллифон бо истифодаи пайвастагиҳои аз *S. plebeia* ҳосилшуда дар ҳайвонҳо таҷрибаҳо гузарониданд. Дар ҷабидаи обию спиртии қисматҳои рӯйизаминии *S. plebeia* флавоноидҳо (гиспидулин, гомоплантогинин, непетин, непетрин, 6-гидроксилютеолин, апигенин, лютеолин, гиспидулин) ва кислотаи руморан мавҷуд аст. Ҷузъҳои этилатсетатии ҷабидаҳое, ки аз қисматҳои рӯйизаминӣ ба даст омадаанд, назар ба ҷузъҳои метанолӣ, аз сабаби мавҷудияти миқдори зиёди кислотаи руморан, фаъолтар буда, ҳангоми 10 мг/кг будан дар модели дар хоби бо таъсири пентобарбитал ба вуҷуд омада дар мушҳо фаъол аст [53,81,82,89,102,105].

Дар хуслоса аз маълумотҳои дар бораи фаъолнокии фармакологии растании ҷинси *Salvia* L. пешниҳодшуда моделҳои муайянкунии фаъолнокии фармакологии ЭХММ, маҳз зиддиилтиҳобӣ, пешоброн ва анксиолитӣ (анксиолитическую) интихоб карда шуданд.

4.2. Ҷустуҷӯи скринингии фаъолнокии фармакологии экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ

Дар маҷмуъ таҳқиқотҳо дар 72 калламушҳои занонаи сафедпӯст (аутберӣ)-ии вазнашон 200±20 г гузаронида шуданд, ки дар вивариуми Институти таълимию илмии дорусозии амалии Донишгоҳи миллии фарматсевтӣ (Украина) нигоҳ дошта мешуданд. Ҳайвонҳо дар ҳуҷраи алоҳидаи дорои микроиқлими назоратшаванда нигоҳ дошта шуданд: ҳарорати ҳаво 18-22°C, намнокии нисбии ҳаво 50-65%, реҷаи рӯшноӣ «12 соат рӯз/шаб», дар панҷараҳои пластикӣ бо ҳаводиҳии фардӣ [70]. Ба ҳайвонҳо ғизои мутавозин дода мешуд (хӯроки ғурӯшадор ТУ.У 15.7-2123600159-001:2007) ва дастрасӣ ба ғизо ва об озод буд (ғайр аз ҳамон марҳилаҳои таҳқиқот, ки дар онҳо ин усул истифода мешуд). Нигоҳубини ҳайвонҳо тибқи стандартҳои амалиёти озмоишгоҳӣ иҷро карда шуд. Ҳамаи марҳилаҳо тибқи Эъломияи Парлумони Аврупоӣ ва Шӯрои ЕС 2010/63/ЕС аз 22 сентябри соли 2010 «Дар бораи ҳайвонҳое, ки бо мақсадҳои илмӣ истифода бурда мешаванд» гузаронида шуд.

Пеш аз оғози таҷриба ҳайвонҳо ба муддати 14 шабонарӯз аз муътодонӣ (акклиматизатсия) гузаштанд. Дар тӯли давраи мутобиқшавӣ муоинаи ҳаррӯзаи ҳар як ҳайвонро гузаронидем (рафтор ва ҳолати умумии физиологиро баҳо додем), ҳайвонҳоро барои ошкор намудани ҳолатҳои имконпазири беморшавӣ ё фавт муоина намудем. Пеш аз таҳқиқи фаъолнокии пешоброний ҳар як калламушро 3 соат ба ҳуҷраи метаболикӣ барои муътодонӣ (акклиматизатсия) ҷой намудем [29].

Ҳар як марҳилаи таҳқиқот тибқи тарҳи зерин иҷро карда шуд: 24 ҳайвонро баробар ба 4 гурӯҳи таҷрибавӣ ҷудо намудем:

- Назорати манфӣ (НМ) / назорати мусбӣ (НМс);

- Ҳайвонҳое, ки ба онҳо ЭХММ ба миқдори 100 мг/кг ворид карда шуданд;

- Ҳайвонҳое, ки ба онҳо ЭХММ ба миқдори 200 мг/кг ворид карда шуданд;

- Ҳайвонҳое, ки ба онҳо ЭХММ ба миқдори 300 мг/кг ворид карда шуданд.

Пеш аз гузаронидани санҷишҳои таҷрибавӣ ба ҳайвонҳо дар тӯли 5 рӯз

ҳамарӯза дар шиками гурусна суспензияи моддаи озмоиширо дар оби муқаттар ворид намудем. Гурӯҳи ҳайвоноти НМ миқдори муносиби ҳалкунандаро мегирифтанд. Дар 5 рӯз, бо ҳар як гурӯҳи ҳайвонҳо нисбати воридкунии охирин санҷишҳои иҷозатдода гузаронидем.

Натиҷаҳои бадастомадаро тавассути таҷҳизоти омори дескриптивӣ бо баҳо додани тақсимоти муътадил таҳия карда, дар шакли қимати миёнаи арифметикӣ (M) ва хатогии миёнаи стандартӣ (SEM) ифода намудем. Гурӯҳҳои таҷрибавиро бо усули параметрии таҳлил (ANOVA, Tukey HSD test) гузаронидем. Боэътимодии фарқиятро аз рӯйи сатҳи қимати P<0,05 муайян намудем. Таҳияи омориро бо истифодаи бастаи барномаҳои MS Exel 2007 ва IBM SPSS Statistics 22 гузаронидем [52].

4.2.1. Скрининги фаъолнокии пешобронӣ

Скрининги фаъолнокии пешоброниро бо усули беобшавии бадан гузаронидем [58,92,93]. Мушҳоро ба муддати як шаб аз дастрасӣ ба об маҳрум намудем, сипас ба онҳо маҳлули физиологиро ба ҳаҷми 25 мл/кг ворид намудем. Дарҳол пас аз барқароркунии моеъ шошадон бо роҳи фишор овардан ба мавзеи кос бо кашидани думаш холӣ карда шуд. Баъд аз 45 дақиқа ба ҳайвонҳо намунаҳои санҷиширо бо ҳаҷмҳои мувофиқе ворид кардем, ки дар оби муқаттар чунон ҳал карда шуда буданд, ки боз 6 мл/кг ворид кардан мумкин буд. Пас аз ин ҳайвонҳоро дар ҳол ба панҷараи метаболикӣ ҷой намудем. Ҳаҷми пешоби ихроҷшударо ҷамъоварӣ кардем ва 5 соат пас аз воридкунии намунаҳои санҷишӣ чен намудем [58].

Дар шароитҳои скрининги фаъолнокии пешобронӣ ҳамаи вояҳои таҳқиқотии намунаҳои санҷишии ЭХММ фаъолнокии муътадили пешоброниро нисбати назорати манфӣ (ҷадвали 4.1) зоҳир намуданд. Истифодаи ЭХММ дар ҳаҷми 100 мг/кг ҳаҷми нисбии пешоби баровардашудаи калламушҳо баъд аз 5 соат, дар қиёс бо нишондиҳандаи монанд дар гурӯҳи назорати манфӣ (p<0,05) 1,9 маротиба, ба ҳаҷми 200 мг/кг – ба 2,0 маротиба, ба ҳаҷми 300 мг/кг – ба 1,8 маротиба афзуд. Бояд қайд кард, ки ба таври оморӣ фарқияти муҳиме дар фаъолнокии пешобронии ҳайвонҳо ҳангоми воридкунии ҳаҷмҳои гуногуни

ЭХММ ба қайд гирифта нашуд, таъсири воя вобаста мушоҳида карда нашуд. Бо назардошти зуҳури таъсири муътадил возеҳ, эҳтимол, набудани вобастагии хаттӣ ё бо ҳосил намудани қуллаи таъсири фармакологӣ дар ҳудуди ҳаҷми 100 мг/кг, ё ин ки бо зарурати кам кардани ҳаҷм ба миқдори хеле зиёд барои бақайдгирии вобастагии воя – таъсир алоқаманд буд.

Ҷадвали 4.1. - Ҳаҷми нисбии пешоби ихроҷшуда дар 5 соат дар заминаи истифодаи ЭХММ, n=6, (M±SEM)

Гурӯҳи таҷрибавӣ	Диурез, мл/100г
НК	0,57±0,05
ЭХММ, 100 мг/кг	1,07±0,07*
ЭХММ, 200 мг/кг	1,14±0,09*
ЭХММ, 300 мг/кг	1,02±0,07*

Эзоҳ: * – фарқият нисбат ба назорати манфӣ боэътимод аст ($p<0,05$).

4.2.2. Скрининги фаъолнокии анксиолитӣ

Санҷиши «лабиринти салибмонанди бардошташуда» (ЛСБ) барои таҳқиқи таъсири пайвасти таҳқиқшаванда ба изтироби ҳайвонҳо асосист. Санҷиши «ЛСБ»-ро дар дастгоҳи мувофиқи озмоишгоҳӣ гузаронидем, ки дар он ба муддати 5 дақиқа нишондиҳандаҳои зеринро ба қайд гирифтем: давомнокии ҷой доштан дар қисмати равшан (аз он ҷумла дар маркази дастгоҳ), давомнокии ҷойгиршавӣ дар қисмати торик ва миқдори умумии гузаришҳо байни қисматҳо. Санҷишро 1 соат пас аз охирон воридкунии намунаи санҷишӣ гузаронидем.

Дар санҷиши «МДБ» зуҳуроти боэътимоди фаъолнокӣ танҳо дар як вояи ЭХММ – 300 мг/кг мушоҳида карда шуд. Вояҳои 100 ва 200 мг/кг дар муқоиса бо меъёри шартии назорати манфӣ ба тағйирёбии аксуламалҳои рафтори калламушҳо наовард (ҷадвали 4.2). ЭХММ дар вояи максималӣ ба афзоиши боэътимоди вақти дар остини равшан қарордошта, назар ба гурӯҳи назоратӣ ба 69,3% (дар сонияи 66) оварда расонид. Ғайр аз ин, шумораи гузаришҳо байни қисматҳо ба 42,4% афзуд, аммо фарқияти аҳамияти оморӣ аз намунаи

муқоисавӣ (НМ) дар нишондиҳандаи мазкур мушоҳида карда нашуд (p>0,05).

Ҷадвали 4.2. - Аксуламали рафтори мушҳо ба санҷиши «МДБ» дар заминаи истифодаи ЭХММ, n=6, (M±SEM)

Гурӯҳи таҷрибавӣ	Вақти қарор доштан дар бозӯи торик, с	Вақти қарор доштан дар бозӯи равшан, с	Шумораи гузаришҳо
НМ	203,83±7,71	96,17±7,71	6,67±0,36
ЭХММ, 100 мг/кг	197,67±9,14	102,33±9,14	5,50±0,39
ЭХММ, 200 мг/кг	187,17±5,60	112,83±5,60	6,17±0,36
ЭХММ, 300 мг/кг	137,17±3,55*	162,83±3,55*	9,50±0,31

Эзоҳ: * – фарқиятҳо нисбат ба назорати манфӣ боэътимоданд (p<0,05).

4.2.3. Скрининги таъсири зиддиилтиҳобӣ

Илтиҳоби шадиди экссудативӣ дар натиҷаи зериплантарӣ ворид кардани маҳлули 1%-и карагинан (Sigma-Aldrch, ИМА) ба пои рости ақиб, 0,1 мл ба ҳар як ҳайвон ба вуҷуд омадааст. Намунаҳои озмоиширо 1 соат пеш аз воридкунии флогоген ворид намудем. Ташаккули варами панҷаҳоро баъд аз 1,2 ва 3 соат пас аз воридкунӣ муоина намудем [29,34,92,93]. Натиҷаҳоро ҳамчун фарқияти ҳаҷми кафҳои пой дар лаҳзаи андозагирӣ ва қиматҳои ибтидоӣ бо мл пешниҳод намудем. Ҳаҷми кафи пойро тавассути плетизмометр (PanLabLE7500, Spain) муайян намудем. Барои санҷиши ҳамоҳангии самаранокии истифодаи объектҳои озмоишӣ дар амрози мазкур нишондиҳандаҳои фаъолнокии зиддиэксудативиро бо формулаи зерин ҳисоб намудем:

$$ПВА = \frac{\Delta V к - \Delta V д}{\Delta V к} \text{ x } 100\% \qquad (4.1)$$

Ин ҳо, ФЗИ – фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ, %;

ΔVк – қимати миёнаи варам дар гурӯҳи назоратӣ;

ΔVд – қимати миёнаи варам дар гурӯҳи таҷрибавӣ.

Дар марҳилаи таҳқиқи фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ, пас аз тазриқи омили флогоген дар ҳайвонҳо дар гурӯҳи назорати манфӣ варами пой пайдо шуд, ки ҳаҷми он тӯли тамоми 3 соати муоина афзуд. Масалан, дар қиёс бо қиматҳои

ибтидоии ҳаҷми кафи пой дар 1 соати муоина кафи пой 0,52 $см^3$, дар 2 соат – 0,74 $см^3$ ва дар 3 соат – 1,01 $см^3$-ро ташкил медод. Дар ҳайвонҳои гурӯҳи таҷрибавӣ низ ташаккули афзоиши варам ба қайд гирифта шуд, аммо он қадар бузург набуд (ҷадвали 4.3).

Ҷадвали 4.3. - Ҳаҷми варами кафи пойи калламушҳо ҳангоми воридкунии субплантарии каррагин дар заминаи истифодаи ЭХММ, n=6, (M±SEM)

Нишондиҳандаҳои таҳқиқшаванда	Назорати мусбӣ	ЭХММ, 100 мг/кг	ЭХММ, 200 мг/кг	ЭХММ, 300 мг/кг
Маълумоти ибтидоӣ				
Ҳаҷми кафи пой, $см^3$	1,07±0,03	1,11±0,03	1,14±0,07	1,07±0,03
Баъд аз 1 соат				
Ҳаҷми кафи пой, $см^3$	1,60±0,02	1,46±0,08	1,46±0,09	1,34±0,03
Ҳаҷми варам, $см^3$	0,52±0,04	0,35±0,05*	0,32±0,04*	0,27±0,02*
ФЗИ, %	-	34,1	39,5	47,8
Баъд аз 2 соат				
Ҳаҷми кафи пой, $см^3$	1,81±0,06	1,65±0,07	1,64±0,11	1,57±0,06
Ҳаҷми варам, $см^3$	0,74±0,06	0,54±0,04	0,50±0,07	0,50±0,06*
ФЗИ, %	-	27,5	32,0	32,9
Баъд аз 3 соат				
Ҳаҷми кафи пой, $см^3$	2,09±0,06	1,78±0,06	1,90±0,11	1,81±0,06
Ҳаҷми варам, $см^3$	1,01±0,06	0,67±0,03*	0,76±0,06*	0,74±0,07*
ФЗИ, %	-	33,6	24,8	27,1

Эзоҳ: * – фарқиятҳо нисбати назорати манфӣ боэътимоданд ($p<0,05$)

Пас аз 1 соати ворид намудани каррагинин таъсири зиддиилтиҳобӣ дар ҳама сатҳҳои вояҳои истифодашуда мушоҳида карда шуд. ЭХММ дар вояҳои 100 мг/кг ба камшавии зиёди ҳаҷми кафи пой ба 32,7%, дар вояи 200 мг/кг – ба 38,5% ва дар вояи 300 мг/кг – ба 48,1% оварда расонид ($p<0,05$ муқобили НМ).

Дар соати дуюм камшавии зиёди омории варам танҳо дар ҳайвонҳое мушоҳида карда шуд, ки ЭХММ-ро дар вояи 300 мг/кг қабул карданд. Ҳаҷми миёнаи кафи пой, назар ба гурӯҳи назоратӣ, ба 32,4% камтар буд.

Баъд аз 3 соат низ камшавии боэътимоди варами илтиҳобӣ дар ҳама савияҳои вояҳо мушоҳида карда шуд: 100 мг/кг ба 33,7%, 200 мг/кг – ба 24,8%, 300 мг/кг – ба 26,7% ($p<0,05$ муқобили НМс).

Мисли таҳқиқи фаъолнокии пешобронӣ, гуфтан мумкин нест, ки таъсири воя вобаста ё хаттӣ буд. Шиддати таъсири зиддиилтиҳобӣ амалан аз вояи мустақил вобаста набуд, ба истиснои 2 соати мушоҳида, вақте ки таъсири

ЭХММ танҳо дар вояи 300 мг/кг мушоҳида мешуд. Ҳамчунин бояд қайд кард, ки ҳангоми ҳисоби ФЗИ ба 3 соат, қимати зиёдтарин дар гурӯҳи ҳайвонҳое мушоҳида карда шуд, ки ЭХММ-ро дар вояи камтарини таҳқиқотӣ 100 мг/кг қабул намуданд, ҳамчунин набудани вобастагии воя-таъсирро дар ҳудуди мазкури воя нишон медиҳад.

Натиҷаҳои таҳқиқот нишон доданд, ки ЭХММ ҳангоми воридкунии дохилимеъдавӣ ба калламушҳо тӯли 5 рӯз бо вояҳои 100, 200 ва 300 мг/кг фаъолнокии муътадили зиддиилтиҳобӣ ва пешоброни дорад. Ҳамчунин вояи санҷиш-намунаи 300 мг/кг таъсири муътадили анксиолитиро зоҳир намуд.

Бояд қайд кард, ки дар таҳқиқоти фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ ва пешобронӣ, шиддатнокии таъсир табиатан бо вояи ба ҳайвонҳо додашуда мувофиқат намекунад. Бо назардошти он, ки дору табиати гиёҳи дорад, сабаби ин ҷобаҷогузории таҷрибавии вояҳо буда, имкон намедиҳад вобастагии хаттӣ ба таври ҳассос муқаррар карда шавад. Эҳтимол, ҳудуди ҳассосияти бузург, масалан, ҳангоми пешравиҳо бо афзоиши якчандкарата, имкон медиҳад вобастагии хаттии воя-таъсир муайян карда шавад. Илова бар ин, эҳтимол дорад, ки чунин таҳқиқот бо назардошти хусусиятҳои токсикодинамикӣ ва фармакодинамикии маводи дорувории растанигӣ ноҷо хоҳад буд.

4.3. Асосноккунии таркиби капсулаҳо дар асоси экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ ва технологияи истеҳсолот

Бо назардошти ҳудуди фаъолнокии фармакологии ЭХММ, ки болотар зикр карда шуданд, ЭХММ ҳамчун маводи имконпазир муштарак барои истифода дар урология ва ҳамчун маводи муштараки кардиологӣ баррасӣ кардан ба мақсад мувофиқ аст. Аз сабаби фарқият дар воягирии ЭХММ барои ба даст овардани таъсири муайяни фармакологӣ қарор дар бораи таҳияи капсулҳо дар асоси ЭХММ бо вояи 200 мг барои истифода дар урология ҳамчун маводи зиддиилтиҳобию пешоброн ва бо вояи 300 мг ҳамчун маводи доругии ёрирасон дар муолиҷаи муштараки бемориҳои дилу рагҳо қабул карда шуд.

Ҳангоми таҳияи маводи доругӣ, аз он ҷумла аз ашёи хоми растаниҳои

доругӣ, таваҷҷуҳ бештар ба интихоби шакли ратсионалии маводи доругӣ дода мешавад. Ин бо он сабаб аст, ки тавсифоти фармакокинетикии доруворихо на танхо аз сохтори химиявӣ ва фаъолнокии хос, балки аз хосиятхои физикию химиявии моддахои фаъол, таркиб ва хосиятхои моддахои ёрирасон, технологияи тайёр намудани онхо вобаста аст. Аз навъи шакли доругӣ роххои воридкунии маводи доругӣ ва хусусиятхои биофарматсевтии онхо вобастагии зич дорад.

Дар замони ҳозира дар истеҳсолоти фарматсевтӣ, ба туфайли як қатор афзалиятҳояшон капсулаҳои сахти желатинӣ васеъ истифода бурда мешаванд; дақиқии воягирӣ, миқдори ками моддаҳои ёрирасон ҳангоми тайёр намудани капсулаҳо, назар ба истеҳсоли ҳабҳо; миқдори ками таҷҳизоту дастгоҳҳо вобаста аз камшавии марҳилаҳои истеҳсолот; намуди зоҳирӣ ва қобилияти ислоҳкорӣ; дастрасии баланди биологӣ ва устуворӣ. Афзалияти муҳим инчунин имконоти капсуласозии маводи доругӣ буда, бе ғурӯшасозии намнок мебошад. Усули капсуласозӣ – яке аз усулҳои беҳтарини сарфакоронаи технологии ҳосил намудани маводи доругӣ мебошад. Афзалияти он – камшавии миқдори амалиётҳои технологӣ, суръат бахшидани раванди технологӣ, инчунин дар як қатор ҳолатҳо, набудани алоқа бо моеи ғурӯшаҳосилкунанда ва таъсири гармкунӣ махсуб меёбад.

4.3.1. Таҳқиқи хосиятҳои фармакотехнологии экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ

Истеҳсоли шаклҳои сахти маводи доругӣ аз таҳқиқи хосиятҳои фармакотехнологии моддаҳои фаъол оғоз мегардад, ки аз онҳо усулҳои ратсионалии тайёр намудан ва интихоби моддаҳои ёрирасон вобаста аст.

Маҷмӯи хосиятҳои фармакотехнологии моддаҳои пошхӯранда ба физикӣ (зиччӣ, шакл, андоза ва хусусияти сатҳи заррахо, сатҳи хоси заррахо, нерӯйи адгезия ва когезия, фаъолнокии сатҳӣ, ҳарорати гудозиш ва ғайра), химиявӣ (ҳалшавандагӣ, қобилияти ба реаксия дохил шудан ва ғайра), технологӣ (зичии парешхӯрандагӣ, дараҷаи зиччӣ, парешхӯрандагӣ, намнокӣ, таркиби фраксионӣ, дисперсионӣ, ковокӣ, фишорандагӣ ва ғайра) ва сохторию

механикӣ (часпакӣ, устуворӣ, чандирӣ ва ғайра) ҷудо мешавад. Ҳамаи хосиятҳои фармакотехнологии моддаҳои фардӣ бо ҳам пайванданд.

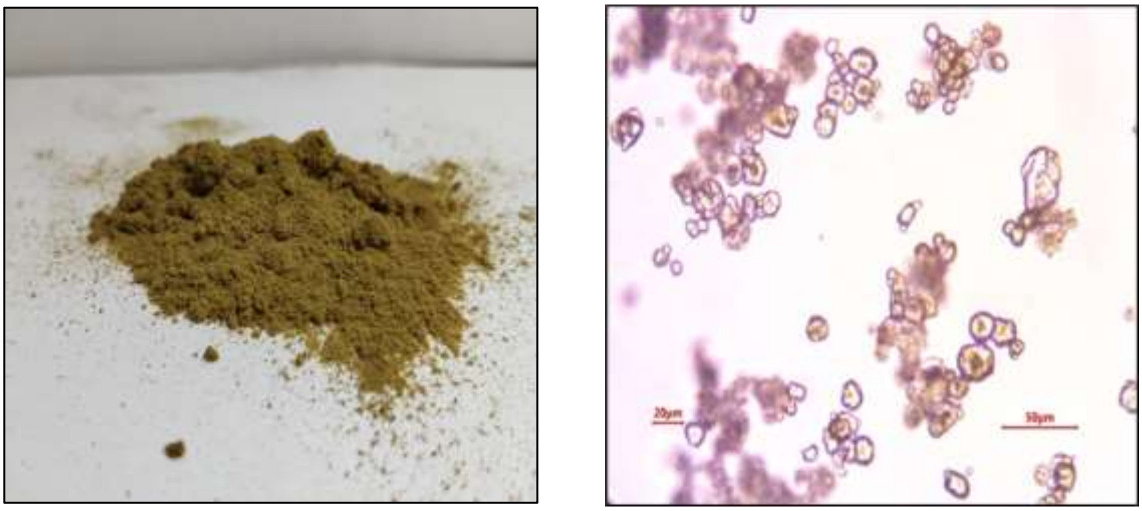
Интихоби технологияи муносиби истеҳсоли капсулаҳо аз бисёр ҷиҳат аз шакл, хусусияти сатҳ ва андозаҳои хаттии субстансияҳои фарматсевтии фаъол вобаста аст. Хосиятҳои физико-механикии маводи хокамонанд, аз он ҷумла экстрактҳои хушк, ки бо сохтори кристаллографӣ вобастаанд ва дар навбати худ баъзе хусусиятҳои технологиро муайян мекунанд хосиятҳои ҳаҷмӣ (ҳаҷми рехта) ва қобилияти фишорандагиро муайян мекунад.

Ба шакл ва андозаи зарраҳо шароити кристаллизатсияи моддаҳои доругӣ таъсир дошта, барои маводи растанигӣ шароити хушксозии экстрактҳои моеъ муҳим аст. Хокаҳо бо шакли изодиаметрии кристаллҳо пошхӯрандагии бо анизодиометрӣ – фишорандагии беҳтар, аммо парешхӯрандагии камтар доранд.

Барои таҳияи таркиби капсулаҳо бо экстракти хушки мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд ва технологияи ратсионалии ҳосил намудани капсулаҳо, хусусиятҳои кoристаллографӣ ва хосиятҳои технологии экстракти хушк омӯхта шуд.

Таҳқиқи шакл ва андозаҳои зарраҳои ЭХММ-ро дар микроскопи Люмам-Р1 гузаронидем. Натиҷаҳо нишон медиҳанд, ки ЭХММ хокаи аморфии хурдтаҷзияшаванда бо зарраҳои шакли изодиаметрӣ дар намуди занҷира ва пораҳои он мебошад. Сатҳи зарраҳо каме шахшӯл мебошад. Андозаи хаттӣ аз 5 то 50 мкм. Андозаи миёнаи зарраҳои ҷузъҳои афзалиятнок 10-20 мкм ташкил медиҳад (Расми 4.1).

Аз рӯйи натиҷаҳои таҳқиқоти кристаллографӣ пешгӯии баъзе хосиятҳои технологии ЭХММ-ро пешгӯӣ кардан мумкин аст. Мисли оне, ки андозаи на он қадар калони зарраҳо ва сохтори аморфии онҳо қобилияти ҳосил намудани ҳаҷми зиёди хокаро нишон медиҳад, ки ҳаҷми зиёди рехта аз ин лиҳоз зиччии бузург дорад.



Намуди зоҳирии ЭХММ Микрофотографияи ЭХММ

Расми 4.1. - Расмҳои ЭХММ

Ноҳамвор будани сатҳ дар маҷмуъ бо гузоштани зичи заррахо ба эҳтимолияти пайвастшавии онҳо ва аз ин лиҳоз коҳиши ҷоришавӣ мусоидат мекунад. Релефи сатҳ эҳтимолияти баланди пайвастшавии онҳоро ба ҳамдигар нишон медиҳад, ки қиматҳои фишурдашавии муътадилро шаҳодат медиҳад. Чи хеле аз расми 4.1 мушоҳида карда мешавад, экстракти хушк ба когезия, яъне часпиши заррахо дар дохили ҷисм ва ҳосилшавии лундаҳо дучор гаштааст [103].

Таҳқиқи нишондиҳандаҳои кристаллографӣ имкон медиҳад, ки зарурати истифодаи гурӯҳҳои муайяни моддаҳои ёрирасон барои таҳияи таркиб ва технологияи капсулаҳои ЭХММ - моддаҳои зиддифриксионӣ барои беҳтар кардани пошхӯрандагӣ ва моддаҳои нармкунанда (дезинтеграторҳо) барои беҳтар кардани таҷзияи капсулаҳо, инчунин моддаҳое, ки ба фишурдашавии массаи рехта мусоидат мекунанд, пешгӯи карда шавад.

Раванди технологии истеҳсоли капсулаҳои сахт бо ду хосиятҳои асосии маҳсулот – пошхӯрандагӣ ва дараҷаи фишурдашавӣ муайян карда мешавад. Ин тавсифот хусусияти оммавӣ дорад ва аз бузургиҳои физикию химиявӣ ва технологии моддаҳои фаъол вобаста аст.

Экстрактҳои хушки АХРД, асосан, дар бисёр ҳолатҳо намкашанд, ки ҳангоми раванди технологии тайёр кардани капсулаҳо ва нигоҳдории доругӣ

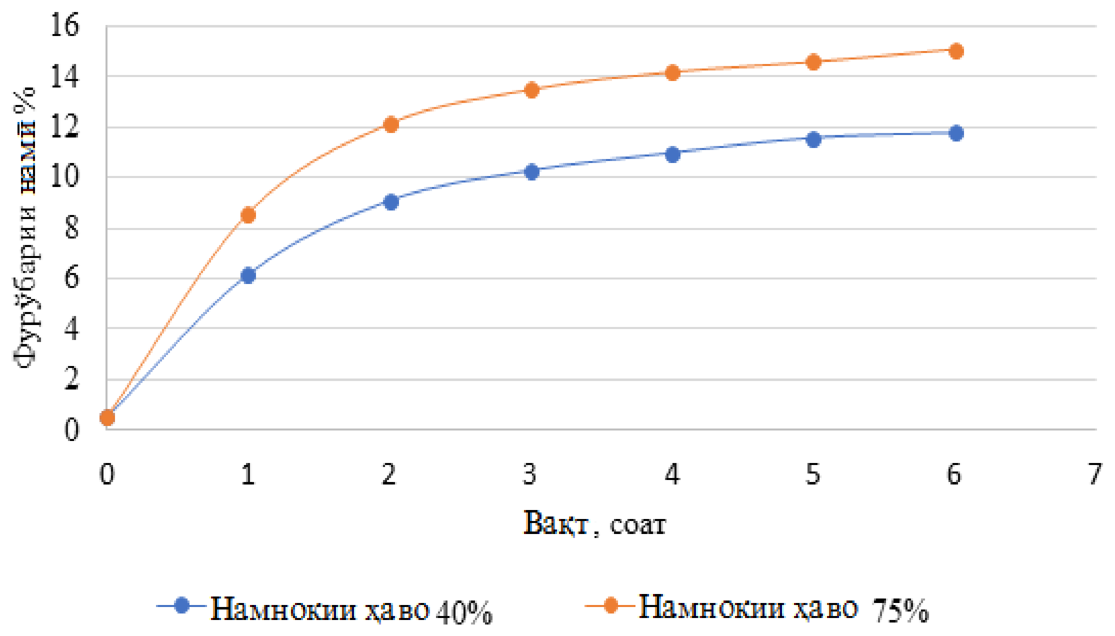
бузургии муҳим мебошад. Дар асоси ин, хосиятҳои гигроскопӣ (қобилияти ҷаббиши намӣ) ЭХММ дар намии гуногуни нисбии ҳаво омӯхта шуданд.

Қобилияти намкашӣ (тамоил ба намнокшавӣ)-ро бо усули муайянкунии талафи вазн ҳангоми хушксозӣ пас аз дар бюкси баркаши ЭХММ дар эксикатори намнокии ҳавояш 100%, 75% ва 40% дар ҳарорати 22±2^{0}С санҷидем. Намнокии нисбии ҳаво мувофиқан бо об ва маҳлулҳои сери хлориди натрий ва гидрокарбонати натрий таъмин карда шуд. Намнокиро бо психрометри Ассман назорат ва идора намудем, мавҷудияти намиро бошад бо намченкунаки фаврӣ (экспресс-влагомер)-и Sartorius MA-150 чен кардем. Тақрибан 1 г баркаши экстракти хушкро дар косаи алюминий ҷой намудем. Асбоб ба таври худкор вазни ибтидоии баркашро муайян мекунад, гармкунӣ тавассути гармкунаки инфрасурх дар ҳарорати 150^{0}С иҷро карда мешавад. Вазни ниҳоии намунаи хушкшуда ба таври худкор муайян карда мешавад ва бо мурури талафи вазн асбоб намнокии намунаро ҳисоб мекунад.

Баъд аз ҳар як фосилаи муайяни вақт намунаҳои ЭХММ-ро гирифта, мавҷудияти намиро муайян намудем. Сараввал то оғози таҷриба ЭХММ-ро дар ҷевони хушксозӣ ба муддати 24 соат дар ҳарорати 45^{0}С нигоҳ доштем.

Дар раванди нигоҳдории ЭХММ дар ҳарорати намии 100% ҳаво пас аз 2 соати баъди оғози таҷриба вазни намуна 2 маротиба афзуд, пас аз 8 соат бошад – экстракт ҳал шуд.

Аз маълумотҳои расми 4.2 мушоҳида карда мешавад, ки намкашии бошиддат азхудкунии бештари намнокӣ дар як соати аввали таҷриба мушоҳида карда шуда, ҳангоми намии ҳаво мутаносибан 40 % ва 75 % будан ба 6,18 ва 8,6 % мерасад. Дар тӯли соати дуюм низ намкашии нисбатан баланд мушоҳида карда мешавад, ки мунтазам дар тули 5 соати минбаъдаи таҷриба муътадил гашта, ба 11,8% ва 15,1% мерасад.



Расми 4.2. - Намкашии ЭХММ дар намии нисбии ҳаво 75% ва 40%

Хусусиятҳои зиёди намкашии ЭХММ дар бораи хатари ҳосилшавии омехтаҳои намнок дар раванди нигоҳдорӣ шаҳодат медиҳанд ва имкон медиҳанд интихоби баъзе моддаҳои ёрирасон (устуворкунандаҳои намгирӣ (гигроскопӣ)), инчунин шартҳои истеҳсолот пешгӯӣ карда шавад. Ғайр аз ин, ин нишондиҳанда метавонад дар бораи хатари баланди талафи сифати ЭХММ ва корношоямии капсуласозии омехтаҳо дар раванди технологӣ шаҳодат медиҳад. ЭХММ-ро дар шароитҳои назоратшавандаи муҳити атроф ва дар зарфи ҳавоногузар нигоҳ доштан лозим аст.

Бузургии хеле муҳиме, ки ба сифати капсулаҳо мусоидат мекунад, таркиби фраксионии ЭХММ мебошад. Таркиби фраксионии ЭХММ-ро тавассути таҳлили ғалберӣ бо ёрии маҷмӯи ғалберҳои стандартӣ тибқи талаботи ДДС.1.1.0015.15 «Таҳлили ғалберӣ»-и ДД ФР XIV муайян намудем. Массаи намуна – 25 г, вақти умумии бехтан – 10 дақиқа.

Тибқи маълумотҳои бадастомадае, ки дар ҷадвали 4.1 нишон дода шудаанд, мушоҳида карда мешавад, ки ҷузъи андозаи заррачаҳои -0,19+0,09 мм, 53,15%-ро ташкил медиҳад, фраксияи дорои андозаҳои -0,25+0,19 мм, 31,53%-ро ташкил медиҳад ва ҷузъи дигар, ки андозаи заррачаҳояш фраксияи -

0,09 мм ҳаст – 12,01%-ро ташкил медиҳад.

Мутобиқи маълумотҳои таркиби фраксионӣ, ЭХММ ҷузъи возеҳи хурдтаҷвизшавандаи бо андозаҳои зарраҳояш камтар аз 0,25-0,09 мм 84,68% дорад. Чунин таркиби фраксионии моддаҳо бори дигар ҷоришавандагии хеле пасти хокаро тасдиқ мекунад, ки дар таҷриба ба нобаробар пур шудани капсулаҳо ҳангоми капсуласозӣ ва тағйирёбӣ дар омехтаи капсулаҳо аз ҳудуди меъёр зиёд оварда мерасонад. Қайд намудан лозим аст, ки фраксияи асосӣ тақрибан 80% -ро ташкил медиҳад, ки тақсимоти баробари экстрактро дар массаи капсула таъмин мекунад.

Аз ҳамаи бузургиҳое, ки хосиятҳои маводро барои капсуласозии бевосита муайян мекунанд ва рафтори онро ҳангоми пур кардани капсулаҳо пурра инъикос мекунанд, ҳаҷми рехта, ҷоришавандагӣ, дараҷаи фишурдашавӣ ва коэффитсиенти фишурдаро мебошанд. Пошхӯрандагӣ ва вазни рехтаи (то ва пас аз фишурдашавӣ) ЭХММ-ро тибқи ДДС.1.4.2.016.15 ДД ФР XIV, дар таҷҳизоти такондиҳанда барои тавсифи маҳсулоти пошхӯрандаи GTB, «ERWEKA» ва дар дастгоҳи барои фишориши ларзандаи хокаҳо SVM, «ERWEKA» муайян намудем.

Натиҷаҳои таҳлили хосиятҳои фармакотехнологии ЭХММ дар ҷадвали 4.4 оварда шудаанд.

Зичии пошхӯрандагӣ ва зичии пошхӯрандаи миқдоран қобилияти хокаро ба пуркунии воҳиди ҳаҷм (қисми капсулаҳо тавсиф медиҳад ва аз вазни хос, пошхӯрандагӣ, шакл ва хусусияти зарраҳои хока вобаста аст. Барои аксари субстансияҳо санҷиши миқдории зичии пошхӯрандагӣ дар ҳудудҳои зерин мехобад: хурд – камтар аз 0,4 г/мл; миёна –дар ҳудуди 0,4 - 0,7 г/мл; калон – зиёда аз 0,7 г/мл. дар хулоса аз маълумотҳои бадастомада, ки дар ҷадвали 4.1 нишон дода шудаанд, бармеояд, ки ЭХММ вазни миёнаи пошхӯрандагии 0,5 г/мл дорад.

Пошхӯрандагӣ тавсифоти маҷмӯии хока мебошад ва аз хусусиятҳои ҳаҷмӣ вобаста аст ва ҳамзамон бо онҳо ба пуршавии баробари капсулаҳо мусоидат мекунад.

Ҷадвали 4.4. - Хосиятҳои фармакотехнологии ЭХММ

Нишондиҳандаҳо	Воҳиди ченак	Қимат
Намуди зоҳирӣ		Хокаи хушки хурдпарешхӯранда, ранги қаҳваранг-сабз, бо бӯи хос ва таъми талх
Пошхӯрандагӣ (d = 25 мм) - дар реҷаи ларзиш - бе ларзиш	г/с	 2,8±0,1 Ҷой надорад
Зичии масса пеш аз фишурдашавӣ	m/V_0	0,515±0,002
Зичии пошхӯрандаӣ пас аз фишурдашавӣ	m/V_{10}	0,629±0,003
Зичии пошхӯрандаӣ пас аз фишурдашавӣ	m/V_{500}	0,708±0,002
Зичии пошхӯрандаӣ пас аз фишурдашавӣ	m/V_{1250}	0,755±0,003
Коэффитсиенти Карр	%	31,79
Коэффитсиент Гауснер		1,47
Кунҷи нишебии аслӣ	Град	52±0,2
Таркиби фраксионӣ Зарраҳои калонтар аз 7 мм Зарраҳо аз 0,5 то 7 мм Зарраҳо аз 0,355 то 0,5 мм Зарраҳо аз 0,25 то 0,355 мм Зарраҳо аз 0,18 то 0,25 мм Зарраҳо аз 0,09 то 0,18 мм Зарраҳои камтар аз 0,09 мм	%	 - 0,9±0,1 0,6±0,1 1,8±0,1 31,53±0,05 53,15±0,05 12,01±0,04
Шакли зарраҳо		Кристаллҳои изодиаметрӣ ва омезиши онҳо
Миқдори намӣ	%	5,94±0,05

Санҷиши миқдории пошхӯрандагӣ чунин шуда метавонад: аъло 8,6-12 г/с; хуб 6,6-8,5 г/с; қаноатбахш 3-6,5 г/с; имконпазир 2-3 г/с; бад 1-2 г/с; хеле бад 0,3-1 г/с. Аз инҷо бармеояд, ки ЭХММ пошхӯрандагии хеле бад дошта, дар реҷаи ларзиши асбоб 2,8 г/с –ро ташкил медиҳад [103].

Кунҷи нишебӣ тавсифоти нисбии пошхӯрандагӣ мебошад. Барои пошхӯрандагии хуби маҳсулот 20-30^0, барои пошхӯрандагии камтар − 50-70^0-ро ташкил медиҳад. Тибқи бузургии мазкур ЭХММ кунҷи 52^0 дорад. Ҳангоми гузаронидани таҷриба экстракти хушк аз қиф бе ларзиш намерезад.

Афзоиши намии маҳсулот яку якбора пошхӯрандагиро аз ҳисоби ҳосилшавии қабатҳои бузурги ҷаббиш ба зарраҳо паст карда, хосиятҳои адгезивӣ ва когезионии онҳоро ҳам ба якдигар ва ҳам ба сатҳҳое, ки бо онҳо расиш мехӯранд, баланд мебардорад. Интихоби илман асосноки моддаҳои ёрирасон яке аз шартҳои муҳими ҳосилшавии капсулаҳо тибқи технология капсуласозии бевосита ва таъмини хосиятҳои фармакологию биологии маводи доругӣ мебошад [43,51]. Аз ин лиҳоз ҳангоми интихоби пуркунандаҳо ба истифодаи моддаҳое таваҷҷуҳ бояд зоҳир намуд, ки пошхӯрандагӣ ва танзимкунандаҳои намгириро беҳтар мекунанд.

4.3.2. Асоснокнуии интихоби моддаҳои ёрирасон дар таркиби капсулаҳо бо экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ

Технологияи капсуласозии бевосита дар истеҳсоли саноатии шакли сахти доругӣ хеле маъмул аст. Вай имкон медиҳад шумораи марҳилаҳои технологӣ ҳангоми истеҳсоли капсулаҳо хеле осон карда шавад.

Аммо, аксаран ҳангоми интихоби технологияи шакли сахти дору бо моддаҳое, ки нишондиҳандаҳои фармакотехнологии ғайриқаноатбахш доранд, ба истифодаи гранулятсияи намнок рӯ оварда, ба интихоби бодиққати ҷузъиёти таркиб барои омехтакунӣ ва воягирии бевосита (ҳабсозӣ ва капсуласозӣ) аҳамият намедиҳанд. Минбаъд интихоби чунин усул метавонад ба ҳалли масъалаҳои иловагӣ ҳангоми интихоби бузургиҳои равандҳои технологӣ ва таҷҳизот оварда расонад. Дар навбати худ болозикр бечунучаро ба арзёбии даромаднокии молиявии корхона мусоидат мекунад, ки ба нархи ниҳоии чаканаи доруҳои тайёр ва таъмини дастрасии онҳо таъсир мерасонад.

Ҳамин тариқ, таҳияи равандҳои капсуласозии бевосита ҳангоми интихоби усулҳои ратсионалии технологии истеҳсоли шакли сахти дору вазифаи муҳими технологияи фарматсевтӣ мебошад.

Бо пайдошавии моддаҳои ёрирасон, дастгоҳҳои муосири капсулапуркунӣ бо амалиёти фишориши омехтаҳои капсула, ки имкон медиҳанд як қатор камбудиҳои капсуласозӣ бартараф шаванд, душвориҳои болозикр то ҳол масъалаи мубрам боқӣ мемонанд.

Аз ин лиҳоз таҳқиқи амиқи робитаҳои байниҳамдигарии хосиятҳои моддаҳои фаъол ва ёрирасон ва дар ин асос таҳияи технологияи муносиби капсулҳо дар асоси ЭХММ ба мақсад мувофиқ аст.

Равандҳои технологии тайёр намудани ШД-и капсулавӣ вобаста аз як қатор омилҳо фарқ мекунанд: хусусияти моддаҳои ёрирасони истифодашаванда, усули расонидани дору, таҷҳизот ва дастгоҳҳои технологӣ. Ҳар яке аз ин омилҳо дар шароити беморхона ба фаъолнокии ниҳоии моддаҳои фаъол таъсир мерасонад. Барои капсуласозии омехтаҳои хокашакл зарур аст, ки онҳо пошхӯрандагии баланд дошта бошанд. Аз ин лиҳоз таҳқиқи ҳамаҷонибаи марҳилаҳои технологии раванд, инчунин интихоби усули пуркунии (пуркунии бевосита ё истифодаи пешакии гранулятсия) ҳангоми таҳияи технологияи капсулаҳо вазифаи муҳим аст. Усули омехтакунии бевосита дар истеҳсоли шакли сахти дору, назар ба гранулятсияи намнок, афзалиятҳои бечуночаро дорад, ки ин ҳам камхарҷӣ ва давомнокии раванди технологӣ мебошад.

Ҳангоми банақшагирии таҳияи фарматсевтии маводи доругӣ дар асоси моддаҳои фаъоли биологии ЭХММ ба шакли доругӣ – капсулаҳои сахти желатинӣ – дар марҳилаи интихоби таркиб, таваҷҷуҳ бештар ба ҷустуҷӯи таркиби оптималии моддаҳои ёрирасон равона карда мешавад. Таҳқиқоти илмӣ ба вазифаи тарҳрезии таркиб ва технологияи капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси ЭХММ бо усули капсуласозии бевосита (бо усули омехтакунии бевосита бо минбаъд воягирии бевосита дар капсулаҳо) равона карда шудааст [109,119].

Интихоби чунин технология бо кӯшишҳо ба содагардонии раванди технологӣ ва интихоби моддаҳои ёрирасон бо мақсади ба даст овардани таркиби оптималии онҳо, имконоти истифодаи моддаҳои ёрирасони мухталифи хеле маъмул ифода меёбад, ки қобилияти таъмини раванди босифати пуркунии капсулаҳоро дорад.

Барои таҳияи таркибе, ки метавонад хусусиятҳои зарурии омехтаи капсуларо, пеш аз ҳама пошхӯрандагии он, фишорандагӣ ва намкашии пастро таъмин намояд, зарур буд, ки номгӯи моддаҳои ёрирасонро бо назардошти мақсади функсионалии онҳо дар таркиби шакли дору истифода бурдан мумкин

аст, муайян карда шавад. Дар асоси таркиби дорувории таҳияшуда дар асоси ЭХММ, истифодаи моддаҳои ёрирасоне мақсаднок аст, ки таъиноти зерини вазифавиро соҳибанд: пуркунандаҳо (ҳалкунанда), нармкунандаҳо (дезинтегрантҳо), моддаҳои зиддисоиш (лағжанда - моланда) ва моддаҳо – танзимкунандаҳои намнокӣ (гигроскопият).

Барои моддаҳои ёрирасони бо таъиноти вазифавии болозикр, бо назардошти таносуби эҳтимолии миқдорӣ дар таркиби омехтаҳо барои капсуласозӣ, таваҷҷуҳи асосӣ ба пуркунандаҳо – моддаҳое дода мешавад, ки хосиятҳои технологии омехтаҳоро барои капсуласозӣ муайян мекунанд ва вазифаи ба даст овардани омехтаҳои заруриро иҷро мекунад, танзимкунандаҳои намнокшавӣ (гигроскопият) ва нармкунандаҳо – моддаҳое, ки барои ҷаббиши моддаҳои фаъол масъуланд.

Дар ҷадвали 4.5 номгӯи баъзе моддаҳои ёрирасоне, ки дар технологияи тайёр намудани шакли дору истифода бурда шуда, аз ҷониби мо барои гузаронидани таҳқиқоти таҷрибавӣ, бо ифодаи таъиноти вазифавии онҳо, инчунин истинодҳо ба санадҳои меъёрӣ оварда шудааст.

Моддаҳои ёрирасони зикршуда дар дастурамалҳои истеҳсолӣ барои ШСД-е истифода бурда мешаванд, ки табиати гуногуни химиявӣ доранд, онҳо назар ба бештари моддаҳои фаъол хеле устувор ва беэътиноанд [30].

Дар асоси хосиятҳои фармакотехнологии ЭХММ, яъне қобилияти муттаҳидшавӣ ва гигроскопии баланд, барои рафъи хатари ҳосилшавии массаи капсула бо хосиятҳои технологии ғайриқаноатбахш истифода бурдани моддаи ёрирасон (пуркунандаҳо + нармкунандаҳо) баробар ба массаи ЭХММ ва аз он зиёдтар мувофиқи мақсад аст. Бо ворид кардани миқдори зиёди моддаҳои пуркунанда ба ЭХММ, «тунук» карда мешавад, инчунин имкони назорати нишондиҳандаҳои муҳими хосиятҳои фармакотехнологии омехтаи капсула ба миён меояд.

Аз ин лиҳоз, марҳилаи якуми таҳқиқот муайян намудани дараҷаи фишориши моддаҳои ёрирасон ҳамчун яке аз нишондиҳандаҳое буд, ки қобилияти хокаҳоро ба фишурдашавандагӣ тавсиф медиҳад.

Ҷадвали 4.5. - Номгӯи моддаҳои ёрирасони интихобшуда аз рӯйи таъиноти вазифавии онҳо дар омехтаҳо барои капсуласозӣ

Номи моддаҳои ёрирасон	Таъиноти вазифавӣ
Селлюлозаи микрокристаллӣ (навъи 101) (Cellulose, microcrystalline)	Пуркунанда
Моногидрати лактоза (Lactose, monohydrate)	Пуркунанда
Калтсий гидрофосфат дигидрат (calcium hydrogen phosphate)	Пуркунанда
Натрий кроскармеллоза (Croscarmellose sodium)	Нармкунанда (дезинтегрант)
Кросповидон (crospovidone)	Нармкунанда (дезинтегрант)
Оҳар (крахмал)-и картошка (Starch, potato)	Нармкунанда (дезинтегрант)
Магний аллюминометасиликат (Magnesium aluminometasilicate)	Моддаи бисёрвазифавӣ, устуворкунанда (стабилизатор)-и моддаҳои намкаш (гигроскопӣ)
Карбонати магнии сабук (Magnesium carbonate, light)	Моддаи бисёрвазифавӣ, устуворкунанда (стабилизатор)-и моддаҳои намкаш (гигроскопӣ)
Диоксиди силитсий коллоидии беоб (Silica, colloidal anhydrous)	Моддаи бисёрвазифавӣ, устуворкунанда (стабилизатор)-и моддаҳои намкаш (гигроскопӣ)
Талқ (Talk)	Моддаҳои лағжони зиддисоиш
Стеарати магний (Magnesium stearate)	Моддаҳои лағжони зиддисоиш

Ин нишондиҳанда ба хосиятҳои технологии омехтаҳои капсула дар раванди воягирии он дар капсулаҳои сахти желатинӣ таъсири бевосита расонида, сатҳи зарурии фишурдашавандагиро таъмин мекунад, ки ба якҷинсагии воягирии омехта дар капсула мусоидат мекунад. Ҳамин тариқ, таҷрибаҳо ба таҳқиқи фишурдашавандагӣ ҳам барои пуркунанда ва нармкунандаҳои якҷузъа ва ҳам барои истифодаи якҷояи онҳо равона карда шудаанд.

Таҷриба бо усули доруномавӣ бо усули фишориши ларзандаи хокаҳо SVM, «ERWEKA», тибқи усули ДДС.1.4.2.016.15 ДД ФР XIV гузаронида шуд. Натиҷаҳои муайянкунии нишондиҳандаи фишурдашавандагӣ барои моддаҳои ёрирасони якҷузъа дар ҷадвали 4.6 оварда шудааст.

Ҷадвали 4.6. - Тавсифоти технологии моддаҳои ёрирасоне, ки барои ҳосил намудани омехтаҳои капсулавӣ истифода бурда мешаванд.

Моддаи ёрирасон	Пошхӯрандагӣ, г/с	Зичии фишориш, 100 г/мл		
		То фишурдашавӣ	Пас аз фишурдашавӣ	нишондиҳандаи фишориш (Карра), %
Селлюлозаи микрокристаллӣ 101	3,8±0,2	0,27±0,03	0,42±0,03	34,9±0,5
Моногидрати лактоза	9,9±0,2	0,65±0,02	0,84±0,04	22,8±0,2
Дигидрофосфат калтсий	5,6±0,2	0,65±0,04	0,91±0,03	20,8±0,5
Натрий кроскармеллоза	7,9±0,2	0,49±0,03	0,75±0,02	34,6±0,3
Кросповидон	7,3±0,2	0,58±0,02	0,72±0,03	32,9±0,5
Крахмали картошка	4,9±0,2	0,69±0,04	0,89±0,04	21,9±0,5

Эзоҳ. n=6.

Таҷрибаи минбаъда дар таҳқиқи нишондиҳандаи фишурдашавандагӣ дар омехтаи пуркунанда–нармкунанда, бо таносуби муайян анҷом меёбад. Ҳангоми муайян намудани таносуби пуркунандаҳо ва нармкунандаҳо барои намунаҳое, ки минбаъд бояд андозагирӣ карда шавад, бо мақсади муайян намудани таносуби муносиб ва хоси моддаҳои зикршуда дар таркиби шакли дору, аз ҷониби мо қоидаи брекетинг истифода бурда шуд [49-51,103,].

Қоидаи брекетинг дар мураттаб сохтани нақшаи таҳқиқот чунон анҷом меёбад, ки танҳо намунаҳои танҳо бо қимати ҳудудии нишондиҳандаҳои муайяни дар қатор буда, дар ҳама нуқтаҳои назорат, ҳангоми гузаронидани таҳқиқоти пурра, таҳқиқ карда шуданд. Нақша пешбинӣ мекунад, ки натиҷаҳои таҳқиқ бо қиматҳои фосилавӣ дар як қатор намунаҳои таҳқиқотӣ бо натиҷаҳои намунаҳои бо қиматҳои ҳамҳудуде муайян карда мешаванд, ки мумкин аст дар таркиби шакли дору истифода бурда шаванд. Агар озмоиш барои маводи доруворӣ таъсири гуногундошта бояд гузаронида шавад, пас то брекетингро

истифода бурдан мумкин аст, аз ҷумла, агар тағйирёбии неруи таъсир бо тағйирёбии таркиб алоқаманд набошад (масалан, барои як қатор ҳабҳои массаи гуногундоштае, ки аз худи ҳамон як гранулаи асосӣ тайёр карда шудааст, ё ин ки барои як қатор капсулаҳо бо капсулаҳо (рӯйпӯшҳо)-и андозаҳои гуногун, ки таркиби онҳо ҳамон як модда дорад, аммо массаашон гуногун аст) [59]. Чунин усулро ҳангоми таҳияи капсулҳо дар асоси ЭХММ истифода бурдан ба мақсад мувофиқ аст, зеро таҳияи капсулаҳоро бо воягирии гуногуни 200 мг ва 300 мг дар бар мегирад.

Аз ин лиҳоз, муайянкунии нишондиҳандаи фишурдашавандагӣ барои омехтаҳои моддаҳои ёрирасон дар таносубҳои ҳудудӣ ва баробар, яъне маҳз 5:1, 1:1 ва 1:5 иҷро карда мешавад. Ин таносубҳо дар хулоса аз донишҳои назариявӣ оид ба таносубҳои имконпазири ҳудудии гурӯҳҳои интихобшуда ҳисоб карда шуданд. Натиҷаҳои муайянкуниҳо дар ҷадвали 4.7 оварда шудаанд.

Ҷадвали 4.7. - Натиҷаҳои муайянкунии нишондиҳандаи фишурдашавандагӣ **барои маҷмуи моддаҳои ёрирасон**

Таносуби моддаҳо (пуркунанда: нармкунанда)	**Зиччи пошхӯрандагӣ**		**Нишондиҳанда и фишурдашавӣ (Карра), %**
	Пеш аз фишориш, г/мл	**Баъд аз фишориш, г/мл**	
СМК: Кроскармеллозаи натрий			
5:1	0,42±0,12	0,64±0,08	34,38±0,5
1:1	0,41±0,10	0,64±0,06	35,94±0,3
1:5	0,41±0,10	0,65±0,11	36,92±0,5
СМК: Кросповидон			
5:1	0,46±0,08	0,66±0,06	30,3±0,5
1:1	0,44±0,11	0,63±0,05	30,16±0,2
1:5	0,43±0,10	0,64±0,05	32,81±0,3
СМК: Оҳар (крахмал)-и картошка			
5:1	0,43±0,09	0,61±0,11	29,51±0,5
1:1	0,47±0,10	0,62±0,08	24,19±0,2
1:5	0,6±0,05	0,75±0,05	20,0±0,2
Моногидрати лактоза: Кроскармеллозаи натрий			
5:1	0,55±0,10	0,76±0,04	27,63±0,3
1:1	0,45±0,11	0,68±0,07	33,83±0,5
1:5	0,41±0,10	0,64±0,04	35,94±0,5
Моногидрати лактоза : Кросповидон			
5:1	0,63±0,08	0,88±0,05	28,41±0,3
1:1	0,61±0,12	0,83±0,09	26,51±0,3
1:5	0,58±0,12	0,81±0,05	28,40±0,5

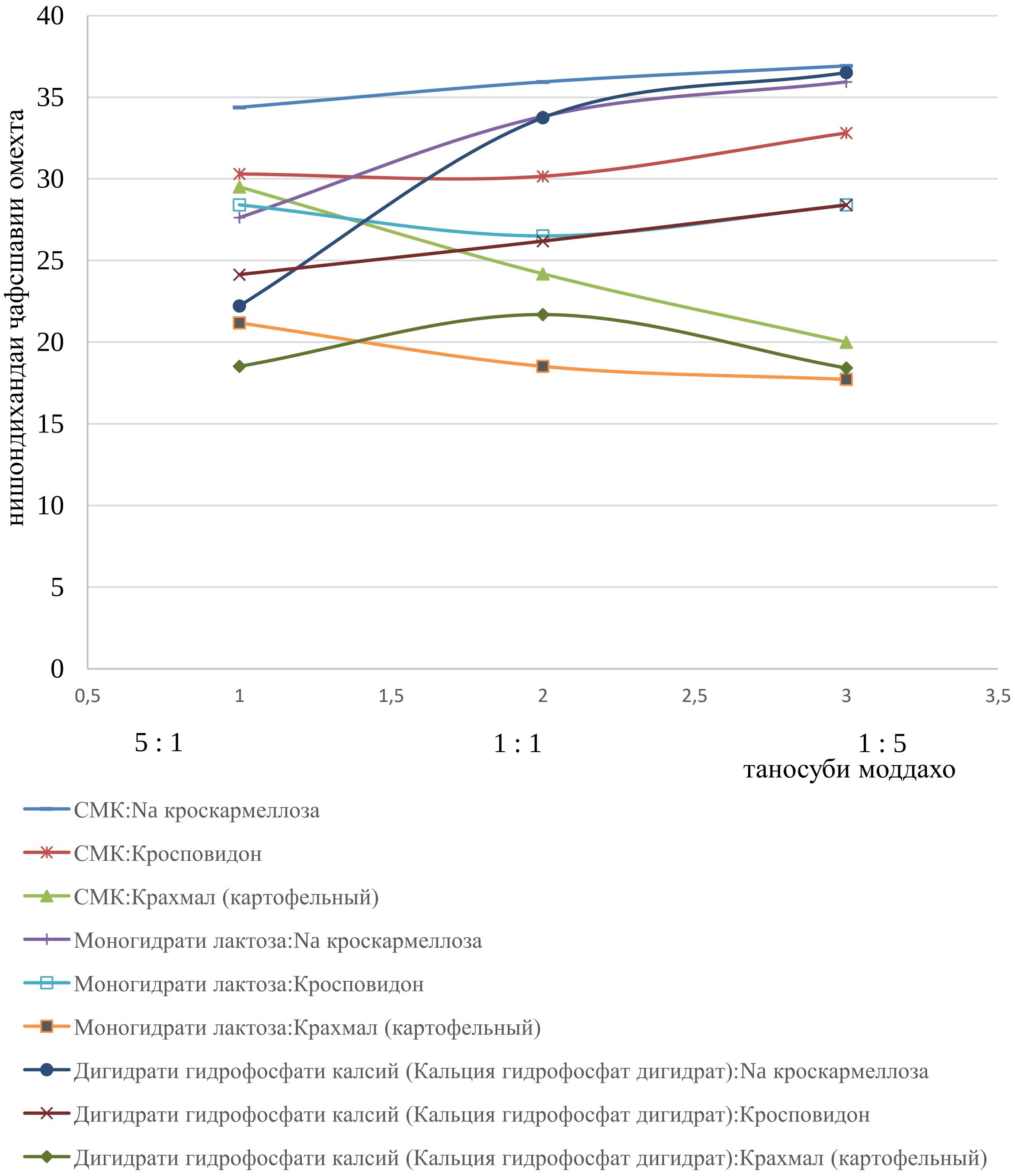
Идомаи ҷадвали 4.7

Моногидрати лактоза: Оҳар (крахмал)-и картошка			
5:1	0,67±0,06	0,85±0,05	21,18±0,5
1:1	0,66±0,06	0,81±0,08	18,52±0,2
1:5	0,65±0,08	0,79±0,06	17,72±0,2
Гидрофосфат дигидрати калтсий: Кроскармеллозаи натрий			
5:1	0,63±0,10	0,81±0,08	22,22±0,5
1:1	0,55±0,10	0,83±0,12	33,74±0,5
1:5	0,4±0,09	0,63±0,09	36,51±0,2
Гидрофосфат дигидрати калтсий: Кросповидон			
5:1	0,66±0,09	0,87±0,10	24,14±0,3
1:1	0,62±0,10	0,84±0,08	26,19±0,5
1:5	0,58±0,12	0,81±0,08	28,4±0,3
Гидрофосфат дигидрати калтсий: Оҳар (крахмал)-и картошка			
5:1	0,66±0,09	0,81±0,05	18,52±0,2
1:1	0,65±0,12	0,83±0,09	21,69±0,3
1:5	0,62±0,10	0,76±0,08	18,42±0,3

Эзоҳ n=6

Барои нишон додани натиҷаҳои таҷриба ҷадвале (расми 4.3) сохта шуд, ки вобастагии нишондиҳандаи фишурдашавандагиро аз таносуби пуркунанда бо нармкунандаи ҳангоми санҷиш истифода бурдашуда нишон медиҳад.

Таҳлили ҳисобу китобҳои бадастомадаи нишондиҳандаҳои фишурдашавандагӣ барои намунаҳои таҳқиқотии омехтаҳои моддаҳои ёрирасон (пуркунандаҳо ва нармкунандаҳо), ҳангоми муқоисаи таносуби мувофиқи онҳо, имкон медиҳад хулоса барорем, ки дар як қатор маҷмуи *пуркунандаҳо: оҳар (крахмал)-и картошка* натиҷаҳои беҳтаринро таносуби моддаҳо 1:5 нишон медиҳанд, дар як қатор маҷмуи *пуркунандаҳо: натрий кроскармеллоза* – 5 : 1, ва дар як қатор *пуркунандаҳо: кросповидон* − 5 : 1. Бо вуҷуди ин ки қиматҳои устувори омехтаҳои алоҳида ҷой дорад, натиҷаҳои устувортаринро дар ҳудуди таҳқиқшавандаи таносубҳо маҷмуи *СМК: натрий кроскармеллоза, СМК: кросповидон ва моногидрати лактоза: кросповидон* дар ҳудуди таносуби 5:1, 1:1 ва 1:5 нишон доданд.



Расми 4.3. - Графики вобастагии нишондиҳандаи фишорандагӣ аз таносуби омехтаи моддаҳои ёрирасон

Азбаски яке аз бузургиҳои муҳими сифати омехтаи капсула пошхӯрандагӣ мебошад, таҳқиқоти минбаъдаи таҷрибавӣ барои асосноккунии интихоби моддаҳои зиддисоиш равона карда шуданд. Азбаски пошхӯрандагӣ бузургии маҷмуии аз омилҳои зиёд вобаста мебошад, муҳимтаринашон намнокии пошхӯрандагии омехтаҳо мебошад, интихоби моддаҳои лағжону молиданиро дар ҳамбастагӣ бо моддаҳои намтанзимкунанда гузаронидем. Бо

назардошти хосиятҳои физико-химиявии моддаҳои ёрирасони интихобшуда, ҳар яке аз онҳо моддаи бисёрвазифавӣ мебошад ва дар нишондиҳандаи пошхӯрандагӣ ва намнокии омехтаи капсулаҳо саҳми худро мегузорад.

Барои ҳисоби таркиби капсулаҳо ба банақшагирии минбаъдаи таҷрибаҳо вояи ЭХММ барои як қабул, ки 200 мг ва 300 мг-ро ташкил ва маълумотҳо оид ба ғунҷоиши капсулаҳои андозаҳои муайян, аҳамияти калидӣ дорад. Азбаски андозаи капсула на танҳо аз вояи моддаи фаъол, балки аз технологӣ будани худи субстансияи моддаи фаъол ва омехтаи капсула вобаста аст, ҳисобу китоби миқдори пуркунандаҳо барои капсулаҳои андозаи №00 − №2 гузаронида шуд. Дар ҷадвали 4.8 тавсифоти капсулаҳои сахти желатиние оварда шудааст, ки мо ҳамчун варианти имконпазир барои пуркунӣ дида баромада будем.

Ҷадвали 4.8. - Тавсифоти техникии капсулаҳои сахти желатинӣ

Тавсифоти техникии капсулаҳо	**Андозаи капсула**			
	№00	**№0**	**№1**	**№2**
Ғунҷоиши миёнаи капсулаҳо, мл	0,93	0,68	0,5	0,37
Ғунҷоиши миёнаи капсулаҳо вобаста аз зиччии пошхӯрандагии хока, мг				
- 0,6 г/мл	558	408	300	222
- 0,8 г/мл	744	544	400	296
- 1,0 г/мл	930	680	500	370
- 1,2 г/мл	1116	816	600	444

Бо назардошти аз қиматҳои зиччии пошхӯрандагӣ пас аз камшавӣ барои ЭХММ 0,755 г/мл (300 мг ЭХММ = 0,397 мл; 200 мг ЭХММ = 0,265 мл), омехтаҳои моддаҳои пуркунандаи пуркунанда - нармкунанда (Ҷадвали 4.7) ва қиматҳои пуршавандагии ҳаҷмии капсулаҳои андозаҳои гуногун, ҳисоби таркиби омехтаи капсула гузаронида шуд. Зиччии пошхӯрандагии омехтаи пуркунандаи СМК: Натрий кроскармеллоза ва СМК: Кросповидон дар ҳудуди 0,63 – 0,66 г/мл, барои омехтаи моногидрати лактоза: Кросповидон мувофиқан 0,81 – 0,88 г/мл қарор дорад.

Ҷадвали 4.9. - Ҳисоби омехтаи капсулавӣ барои капсулаҳои андозаҳои гуногун

	Андозаи капсула / воягирии субстансияи ЭХММ, мг							
	№00		№0		№1		№2	
	200	300	200	300	200	300	200	300
Ҳаҷми капсула, мл	0,93		0,68		0,50		0,37	
Ҳаҷми ишғолкардаи ЭХММ, мл	0,265	0,397	0,265	0,397	0,265	0,397	0,265	0,397
Ҳаҷми озод барои пуркунӣ бо пуркунандаҳо, мл	0,665	0,533	0,415	0,283	0,235	0,103	0,105	-
Массаи омехтаи СМК: натрий кроскармеллоза ва СМК: кросповидон, ки дар ҳаҷми озоди капсулаҳо бо зичӣ ҷойгир карда мешавад, г - 0,63 г/мл - 0,66 г/мл	0,419 0,439	0,336 0,352	0,261 0,274	0,178 0,187	0,148 0,155	0,065 0,068	0,066 0,069	-
Таносуби ҳисобшудаи ЭХММ ба омехтаи пуркунандаҳо аз рӯйи вазн	1:2,1 - 1:2,2	1:1,12 - 1:1,17	1:1,31 - 1:1,37	1:0,60 - 1:0,62	1:0,74 - 1:0,78	1:0,22 - 1:0,23	1:0,33- 1:0,35	-
Массаи омехта моногидрати лактоза: кросповидон дар ҳаҷми озоди капсулаҳо бо зичӣ ҷойгир карда мешавад, г - 0,81 г/мл - 0,88 г/мл	0,539 0,585	0,429 0,469	0,336 0,365	0,229 0,249	0,290 0,207	0,083 0,091	0,085 0,092	-
Таносуби ҳисобшудаи ЭХММ ба омехтаи пуркунандаҳо аз рӯйи вазн	1:2,70 - 1:2,93	1:1,43 - 1:1,56	1:1,68 - 1:1,83	1:0,76 - 1:0,83	1:1,05 - 1:1,03	1:0,28 - 1:0,30	1:0,43 1:0,46	-

Чи хеле аз маълумотҳои дар ҷадвали 4.9 овардашуда дида мешавад, барои дорувории дар асоси субстансияи ЭХММ таҳияшуда имконоти истифодаи капсулаҳои андозаи №1 ва №2 истисно карда мешавад. Ҳаҷми капсулаҳои андозаи №2 барои пур кардани вояи зарурии ЭХММ нокифоя аст, барои капсулаҳои андозаи №1 барои пур кардан бо ҳаҷми озоди кам боқӣ мемонад ва имкон намедиҳад хосиятҳои ғайриқаноатбахши фармакотехнологии худи субстансияи ЭХММ тасҳеҳ карда шавад.

Дар хулоса аз маълумотҳои ҷадвали 4.9, массаи капсулаҳо барои воягирии субстансияи ЭХММ 200 мг ва 300 мг ҳисоб ва дар ҷадвали 4.10 пешниҳод карда шуд.

Ҳамин тариқ, дар асоси маълумотҳои ҳисоботии бадастомада (ҷадвали 4.9 ва 4.10) таркиби омехтаи капсулавӣ барои капсулаҳои андозаҳои №00 ва №0 ҳисоб карда шуд, консентратсияи моддаҳои зиддисоиши стеарати магний ва талқ мутаносибан 1% ва 3%-ро ташкил медод.

Ҷадвали 4.10. - Массаи капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси субстансияи ЭХММ

Пуркунанда	Массаи капсула, г			
	№00		№0	
	200 мг	300 мг	200 мг	300 мг
СМК: NaКМС (Кросповидон)	0,629	0,644	0,468	0,483
	0,635		0,475	
Моногидрати лактоза: Кросповидон	0,762	0,749	0,551	0,539
	0,755		0,545	

Чунин консентратсияи моддаҳои зикршуда ба таркиби маводи дорувории сахт имконпазири бештарин аст. Миқдори зиёдтарини талқ ва стеарати магний, ҳамчун омехтаи чангзанӣ барои тасҳеҳи баландтарини пошхӯрандагии субстансияи ЭХММ гирифта шуданд. Ҳамчунин бо сабабҳои хосиятҳои намкашӣ (гидрофобӣ), стеарати магний ва талқ ба пастшавии хосиятҳои намкашии ЭХММ мусоидат мекунанд. Дар асоси маълумотҳои илмии

нашршуда миқдори моддаҳо, танзимкунандаҳои хосиятҳои намкашии омехтаҳои капсулавии аллюминометасиликати магний, карбонати магний ва диоксиди силитсийи коллоидии беоб 3%-ро ташкил дод. Таркиби капсулаҳо дар ҷадвали 4.11 нишон дода шудааст.

Ҷадвали 4.11. - Таркиби капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ

Номгӯи моддаҳо	Таркиби капсулаҳо , г					
	№00 200 мг / 300 мг			№0 200 мг / 300 мг		
Таркиб барои пуркунандаи СМК						
ЭХММ	0,200/0,300			0,200/0,300		
СМК	0,217/0,167			0,137/0,087		
NaКМС (Кросповидон)	0,217/0,167			0,137/0,087		
Аллюминометасиликати магний	0,02	-	-	0,014	-	-
Карбонати магний	-	0,02	-	-	0,014	-
Диоксиди силитсийи коллоидии беоб	-	-	0,02	-	-	0,014
Талқ	0,02			0,014		
Стеарати магний	0,006			0,005		
Таркиб барои пуркунандаи моногидрати лактоза						
ЭХММ	0,200/0,300			0,200/0,300		
Моногидрати лактоза	0,277/0,227			0,172/0,122		
Кросповидон	0,277/0,227			0,172/0,122		
Аллюминометасиликати магний	0,023			0,01 6		
Карбонати магний		0,023			0,016	
Диоксиди силитсийи коллоидии беоб			0,023			0,016
Талқ	0,023			0,016		
Стеарати магний	0,007			0,005		

Барои муайян намудани андозаи ниҳоии капсула намунаҳои омехтаи капсулавӣ барои ҳосил намудани 100 капсула таҳия шуд. Аввал хосиятҳои фармакотехнологии омехтаи капсулавӣ таҳқиқ карда шуд, ки натиҷаҳои он дар ҷадвали 4.12 оварда шудааст.

Ҷадвали 4.12. - Хосиятҳои фармакотехнологии массаи капсулавӣ дар асоси субстансияи ЭХММ

Намунаҳои таҳқиқшавандаи омехтаи капсулавӣ	Пошхӯрандагӣ, г/с		Зичии, г/мл		Нишондиҳанда и фишориш (Карра), %
			То фишурдашавӣ	Баъд аз фишурдашавӣ	
	ЭХММ 200 мг / 300 мг				
Таркиб барои пуркунандаи СМК					
Таркиби капсулаҳо бо аллюминометасиликати магний	№00	4,71±0,05 / 4,68±0,03	0,521±0,05 /0,492±0,05	0,694±0,04/ 0,662±0,05	24,93±0,05 / 25,68±0,05
	№0	4,35±0,02 / 4,28±0,03	0,471±0,05 /0,434±0,05	0,637±0,04/ 0,601±0,05	26,05±0,05 / 27,78±0,05
Таркиби капсулаҳо бо карбонати магний	№00	4,85±0,02 / 4,38±0,03	0,531±0,05/ 0,497±0,04	0,682±0,05/ 0,651±0,04	22,14±0,05 / 23,65±0,05
	№0	4,25±0,02 / 4,08±0,03	0,470±0,05/ 0,444±0,04	0,612±0,05/ 0,586±0,04	23,20±0,05 / 24,23±0,05
Таркиби капсулаҳо бо диоксиди кремний	№00	7,01±0,02 / 6,54±0,02	0,506±0,05/ 0,485±0,04	0,653±0,05/ 0,631±0,04	22,51±0,05 / 23,13±0,05
	№0	5,34±0,03 / 4,92±0,02	0,493±0,05/ 0,471±0,04	0,642±0,05/ 0,622±0,05	23,20±0,05 / 24,27±0,05
Таркиб барои пуркунандаи моногидрати лактоза					
Таркиби капсулаҳо бо аллюминометасиликати магний	№00	6,71±0,02 / 6,25±0,01	0,605±0,04/ 0,579±0,05	0,731±0,05/ 0,711±0,04	17,23±0,05 / 18,56±0,05
	№0	6,15±0,02 / 5,68±0,02	0,543±0,05/ 0,485±0,04	0,663±0,05/ 0,598±0,04	18,09±0,05 / 18,89±0,05
Таркиби капсулаҳо бо карбонати магний	№00	6,36±0,03 / 6,10±0,02	0,626±0,04/ 0,576±0,05	0,758±0,05/ 0,705±0,04	17,41±0,05 / 18,29±0,05
	№0	5,75±0,03 / 5,63±0,03	0,501±0,05/ 0,457±0,04	0,608±0,05/ 0,563±0,04	17,59±0,05 / 18,82±0,05
Таркиби капсулаҳо бо диоксиди кремний	№00	7,45±0,02 / 7,18±0,03	0,709±0,05/ 0,650±0,03	0,854±0,05/ 0,785±0,04	16,97±0,05 / 17,19±0,05
	№0	7,15±0,02 / 7,08±0,02	0,693±0,05/ 0,678±0,04	0,848±0,05/ 0,839±0,04	18,27±0,05 / 19,18±0,05

Хосиятҳои фармако-технологии омехтаҳои капсулавӣ дар асоси субстансияи ЭХММ аз маҷмуи моддаҳои дар таркиби он ҷойдошта ташкил карда мешавад. Аз ҷониби мо ҳамчун пуркунандаҳои асосӣ омехтаи СМК-и навъи 101 ва NaKMC (дар ин марҳила таҷрибаи ҳамдигарро ивазкунанда метавонад таҷрибаи кросповидон бошад) ва омехтаи моногидрати лактоза (Tablettose® 80) истифода бурда шуд, ки қисми зиёди таркиботро барои капсулаҳои №00 ва қариб нисфи таркиботро барои капсулаҳои №0 ташкил

медиҳад. Ҳангоми интихоби моддаҳои пуркунанда дар ибтидо аз хосиятҳои технологии субстансияи ЭХММ, чунон оғоз намудем, ки пуркунандаҳо омехтаи аз ҷиҳати таркиби ҷузъӣ то қадри имкон якҷинсаро барои бартараф намудани қабатшавии омехта ҳангоми омехтакунӣ ва ҳамзамон таъмини якҷинсагии воҳидҳои воягирӣ ташкил намудем.

Таркиби фраксинӣ бояд бо афзалияти ҷузъҳои бузург бошад, зеро ҳангоми мавҷудияти ҷузъи хурд дар омехтаи капсула (зиёда аз 30%) пошхӯрандагӣ ва зичии пошхӯрандагии омехтаҳо хеле кам мешавад ва тамоюл ба тарафи афзоиши нишондиҳандаҳои ғайриякҷинсагии воягирӣ мушоҳида карда мешавад. Дар ҷадвали 4.13 натиҷаҳои таҳқиқи таркиби фраксионии омехтаи капсула оварда шудааст. Аз сабаби набудани фарқияти муҳим дар таркиби фраксионӣ барои капсулаҳо бо вояи 200 мг ва 300 мг ЭХММ, дар ҷадвали 4.13 маълумотҳо барои массаи капсулаҳо оварда шудаанд, ки барои 300 мг ЭХММ ба назар гирифта шуда буд.

Ҷадвали 4.13. - Таркиби фраксионии массаи капсулавӣ дар асоси субстансияи ЭХММ

Андозаи зарраҳо, мм	Таркиби фраксионӣ, %					
	Таркиби капсулаҳо бо алюмино-метасиликати магний		Таркиби капсулаҳо бо карбонати магний		Таркиби капсулаҳо бо диоксиди кремний	
	№00	№0	№00	№0	№00	№0
Таркиб бо пуркунандаи СМК						
Зиёда аз 7	-	-	-	-	-	-
аз 0,5 то 7	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1
аз 0,355 то 0,5	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,0±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1
аз 0,25 то 0,355	9,5±0,1	9,3±0,1	10,5±0,1	10,1±0,1	3,4±0,1	2,9±0,1
аз 0,18 то 0,25	6,9±0,1	7,1±0,1	6,7±0,1	6,1±0,1	4,4±0,1	4,2±0,1
аз 0,09 то 0,18	35,8±0,1	36,5±0,1	35,7±0,1	37,5±0,1	46,3±0,1	47,6±0,1
Камтар аз 0,09	45,8±0,1	45,1±0,1	45,1±0,1	44,6±0,1	44,4±0,1	43,71±0,1
Таркиб бо пуркунандаи моногидрати лактоза						
Зиёда аз 7	-	-	-	-	-	-
аз 0,5 то 7	0,8±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1
аз 0,355 то 0,5	0,7±0,1	0,6±0,1	1,1±0,1	1,4±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
аз 0,25 то 0,355	9,5±0,1	8,9±0,1	10,5±0,1	11,2±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1
аз 0,18 то 0,25	31,5±0,1	29,3±0,1	27,2±0,1	26,9±0,1	33,5±0,1	31,5±0,1
аз 0,09 то 0,18	47,2±0,1	50,8±0,1	59,8±0,1	40,4±0,1	51,2±0,1	53,8±0,1
Камтар аз 0,09	10,3±0,1	9,8±0,1	10,5±0,1	10,1±0,1	12,7±0,1	12,3±0,1

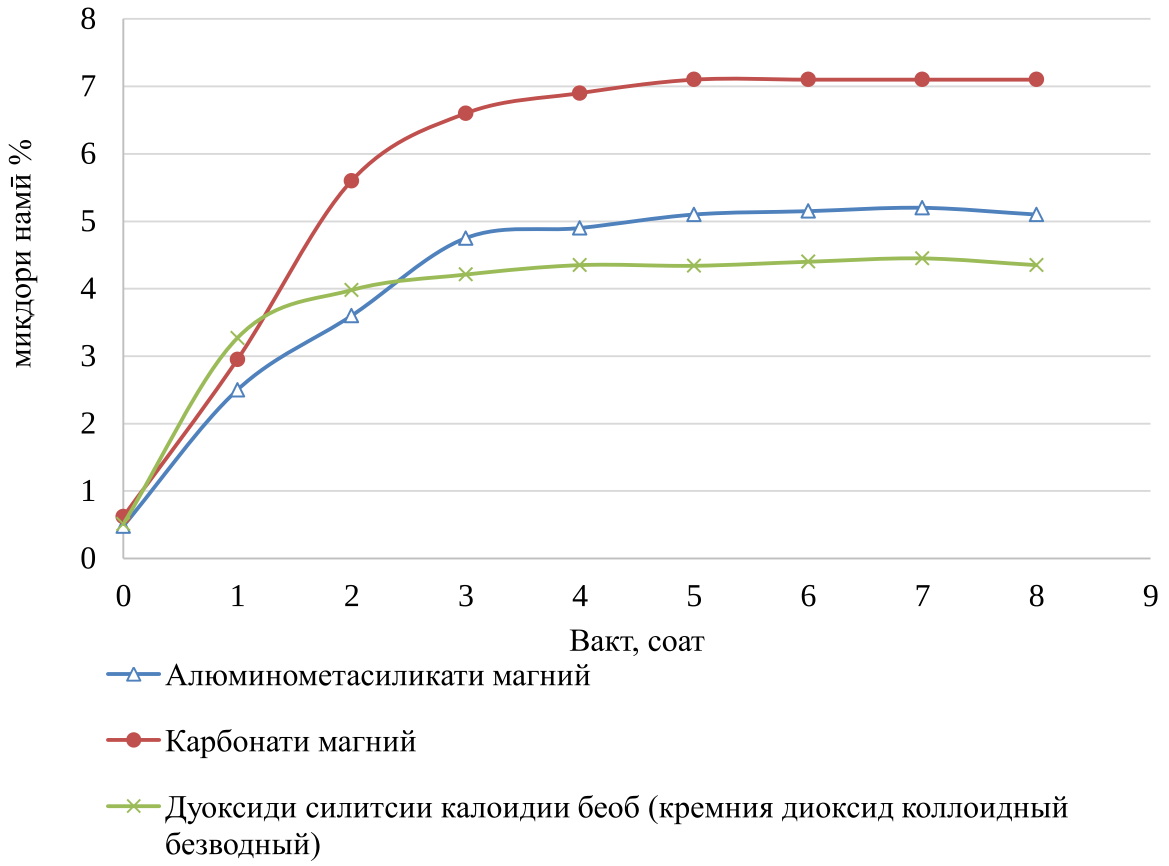
Маълумотҳои бадастомада, барои омехтаи капсулавӣ дар асоси СМК ҷузъи -0,25+0,18 мм 4,2-7,1%, ҷузъи -0,18+0,09 мм 35-47% ва ҷузъи -0,09 мм – 43-45,8%-ро ташкил медиҳанд. Омехтаи капсулавӣ дар асоси моногидрати лактоза -0,25+0,18 мм дошта, 26-33,5% ташкил медиҳад, ҷузъи -0,18+0,09 мм 40-59,8% ва ҳузъи -0,09 мм – 10-12,7%-ро ташкил медиҳанд. Аз маълумотҳои бадастомада дида мешавад, ки омехтаи капсулавӣ дар асоси моногидрати лактоза фоизи калони ҷузъҳои миёнаю бузург дошта, мавҷудияти ҷузъи хурд аз 13% зиёд набуд.

Тибқи натиҷаҳои таҳқиқоти таҷрибавӣ, ки аз рӯйи маҷмуи хосиятҳои фармако-технологии омехтаҳои капсулавӣ барои таҷрибаҳои минбаъда доир ба таҳияи таркиб ва технологияи капсулаҳо бо 200 мг ва 300 мг ЭХММ, ҳамчун моддаи пуркунанда моногидрати лактоза, капсулаи рақами №0 ба мақсад мувофиқ аст.

Субстансияи ЭХММ, мисли ҳамаи экстрактҳои хушки аз АХРД ҳосилшуда, намнок ва лӯндашакл карда шуданд, ба таркиби омехтаи капсулавӣ моддаҳои намтанзимкунанда – алюминометасиликати магний (Neusilin® UFL 2), карбонати магнийи сабук ва диоксиди силитсийи коллоидии беоб (Аэросил А-380)-ро ворид намудем. Моддаҳои зикршуда ба миқдори 3,0% истифода бурда шуданд. Бо мақсади таҳқиқи таъсири намтанзимкунандаҳо ба намии омехтаи капсулавӣ ҷараёни афзоиши намфурӯбарӣ дар ҳолати намии ҳаво ба 65% баробар будан таҳқиқ намудем. Барои таҷриба омехтаи капсулавиеро истифода намудем, ки барои капсулаҳои №0 ба ҳисоб гирифта шуданд. Пеш аз гузаронидани таҷрибаҳо омехта ба муддати як шабонарӯз дар ҷевони хушксозӣ дар ҳарорати 45°С нигоҳ дошта шуд. Натиҷаҳо дар расми 4.4 нишон дода шудаанд.

Ҳангоми таҳқиқи намкашии омехтаи капсулавӣ, вобаста аз моддаи истифодашавандаи намтанзимкунанда, муқарар карда шуд, ки истифодаи алюминометасиликати магний ва диоксиди силитсийи коллоидии беоб қимати имконпазири намии омехтаи капсулавиро дар асоси субстансияи ЭХММ таъмин мекунад. Бо назардошти арзиши моддаҳои номбурда, истифодаи

Аэросил А-380 ҳамчун моддаи нисбатан дастрас тавсия дода мешавад [30,140].



Расми 4.4. – Намкашии массаи капсулавӣ ҳангоми 65% бадани намии нисбии ҳаво

Ҳангоми таҳияи капсулаҳои сахти желатинӣ шарти ҳатмӣ ба даст овардани хосиятҳои зарурӣ барои таҷзияи капсулаҳо мебошад, ки бояд ба раванди кушодашавии контейнери капсулаҳои желатинӣ таъсири иловагӣ расонида, ҳамзамон ба хориҷшавии моддаҳои таркиби он мусоидат намояд [38]. Дар рафти таҳқиқоти таҷрибавии гузаронидашуда ҳамчун таҷзиякунанда натрий кроскармеллоза ва кросповидонро истифода намудем, ки консентратсияи ибтидоии онҳо, тибқи ҳисобу китоби гузаронидашуда, 30% ва 21%-ро ташкил дод (ҷадвали 4.14).

Ҳамин тариқ, марҳилаи минбаъдаи таҳқиқоти таҷрибавӣ ба таҳқиқи вақти таҷзияи капсулаҳо вобаста аз консентратсияи таҷзиякунандаҳои NaКМС ва кросповидон бахшида шуда буд. Консентратсияи таҷзиякунандаҳо дар ҳудуди таносуби интихобшудаи пуркунанда – таҷзиякунанда аз 5:1 то 1:1 тағйир меёфт

(Ҷадвали 4.7). Ҳамин тариқ тағйиротҳо дар ин ҳудуд на бояд ба зиччии пошхӯрандагии омехтаи капсулавӣ таъсир намояд, ки метавонад барои сифати доруи тарҳрезишуда муҳим бошад. Ба таркиби таҳқиқшаванда омехтаи чангзанандае илова намудем, ки аз аэросил, талқ ва стеарати магний ба миқдори дар боло зикршуда, яъне дар таносуби 1:1:0,3 истифодашуда, иборат буд. Таркиби капсулҳои таҳқиқшаванда дар асоси субстансияи ЭХММ дар ҷадвали 4.14 оварда шудааст.

Ҷадвали 4.14. - Таркиби капсулаҳои озмоишӣ доир ба таҷзияшавӣ

Номгӯи моддаҳо	миқдор, г / рамзи намуна №					
	0.2-1	0.2-2	0.2-3	0.3-1	0.3-2	0.3-3
ЭХММ	0,2			0,3		
Моногидрати лактоза	0,3096	0,2408	0,172	0,2196	0,1708	0,122
NaKMC (Кросповидон)	0,0344	0,1032	0,172	0,0244	0,0732	0,122
Омехта барои чангзанӣ	0,037					

Вақти таҷзияи капсулаҳоро бо субстансияи ЭХММ тибқи усули ДДС.1.4.2.0013.15 ДД XIV ФР ҷилди 2, дар асбоби ZT 220, «ERWEKA» омӯхта шуд. Натиҷаҳо дар ҷадвали 4.15 оварда шудаанд.

Ҷадвали 4.15. - Натиҷаҳои таҳқиқи таҷзияшавандагии капсулаҳо

Капсула бо субстансияи ЭХММ	Вақти таҷзия, дақ / намуна №					
	0.2-1	0.2-2	0.2-3	0.3-1	0.3-2	0.3-3
NaKMC	11,5±0,5	11,0±0,3	11,5±0,3	12,1±0,4	10,8±0,3	11,8±0,4
Кросповидон	10,5±0,4	12,1±0,2	10,5±0,3	11,8±0,3	11,2±0,4	10,7±0,3

Аз маълумотҳои пешниҳодшудаи таҷзияи капсулаҳо (ҷадвали 4.15), муқаррар карда шуд, ки вақти таҷзияи капсулаҳо аз истифодаи навъи таҷзиякунанда ва миқдори он вобаста нест. Пошхӯрандагии капсулаҳо ба талаботи ДД мувофиқат мекунад ва аз 30 дақиқа зиёд нест.

Бо мақсади асосноккунии минбаъдаи таркиби пешниҳодшуда нишондиҳандаҳои фармакотехнологии омехтаҳоро барои пуркунии капсулаҳо, маҳз зиччии пошхӯрандагӣ, зичӣ пас аз камшавӣ ва ҷоришавандагиро ҳамчун бузургии муҳим барои таъмини устувории технологияҳои саноатии истеҳсолот бо истифодаи NaKMC муайян карда шуд.

Натиҷаҳои таҷрибаҳои гузаронида доир ба муайянкунии зиччии пошхӯрандагӣ, зичӣ пас аз камшавӣ ва пошхӯрандагии омехтаи капсулаҳо бо субстансияи ЭХММ-и силислаҳои гуногун дар ҷадвали 4.16 нишон дода шудааст.

Чӣ хеле дида мешавад, қисмати нишондиҳандаҳои зикршударо ба мақсад мувофиқ будани таркиби интихобшуда ва таносуби моддаҳои ёрирасон дар таркиби массаи капсулавӣ тасдиқ мекунанд.

Ҷадвали 4.16. - Натиҷаҳои нишондиҳандаи зиччии пошхӯрандагӣ ва пошхӯрандагии масса барои пуркунии капсулаҳои сахти желатинӣ бо субстансияи ЭХММ

Силсилаи дору	Зиччии пошхӯрандагӣ, г/мл	Зиччӣ пас аз камшавӣ, г/мл	Пошхӯрандагӣ, г/с
I	0,70±0,02	0,86±0,02	7,82±0,1
II	0,68±0,01	0,85±0,02	7,89±0,1
III	0,69±0,01	0,85±0,03	7,95±0,2
IV	0,70±0,01	0,87±0,02	8,03±0,1

Бо мақсади муқоиса ва ҳамчун далели ба даст овардани ҷоришавандагии зарурӣ ва нишондиҳандаи фишурдашавандагии таркиби таҳияшудаи омехтаи капсулаҳо, ҳисобу китоби нишондиҳандаи фишурдашавандагӣ ва коэффитсиенти Гауснер иҷро карда шуд. Натиҷаҳои ҳисобу китоби ин хусусиятҳо дар ҷадвали 4.17 оварда шудааст, чӣ хеле, ки аз ҷадвал дида мешавад, таркиби таҳияашудаи маводи дорувории тайёр (МДТ) то дараҷаи зарурӣ нишондиҳандаҳои ҷоришавандагиро танзим мекунад, ки аз аввал ба худи субстансияи ЭХММ хос буданд.

Аз ин рӯ, таркиби сифатӣ ва миқдории моддаҳои ёрирасоне интихоб карда шуд, ки дар байни онҳо моногидрати лактоза, натрий кроскармелоза, диоксиди силитсийи коллоидии беоб, талқ ва стеарати магний дар таносуби моддаҳои фаъол бо моддаҳои ёрирасон 1:2,9 барои капсулаҳо бо вояи ЭХММ 200 мг ва 1:1,93 барои капсулаҳо бо вояи ЭХММ 300 мг мебошад.

Ҷадвали 4.17. - Натиҷаҳои ҳисобу китоби нишондиҳандаҳои пошхӯрандагӣ ва фишурдашавандагии омехта бо ЭХММ

Силсилаи дору	Нишондиҳандаи фишорандагӣ, %	Коэффитсиенти Гауснер	Тавсифи пошхӯрандагӣ
I	18,6±0,1	1,23±0,05	Қаноатбахш
II	18,8±0,1	1,25±0,05	Қаноатбахш
III	18,8±0,1	1,23±0,05	Қаноатбахш
IV	19,54±0,1	1,24±0,05	Қаноатбахш

Шакли дору ба намуди капсулаҳо барои маводи доругӣ дар асоси субстансияи ЭХММ афзалият дорад, зеро ЭХММ дар об ҳалшаванда аст ва заррачаҳои он дар ҷараёни тайёр намудани шакли дору сохти худро тағйир намедиҳанд ва ҳалшавандагии заруриро дар қиёс бо технологияи бо гранулятсияи пешакӣ таъмин мекунад.

Ҳамин тариқ, таркиби капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ бо номи шартии «Салвифрон» бо вояи ЭХММ 200 мг ва капсулаҳои «Салвинорм» бо вояи ЭХММ 300 мг дар Ҷадвали 4.18 нишон дода шудааст.

Ҷадвали 4.18. - Таркиби капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ

Номгӯи моддаҳо	Таркиб, г	
	Капсулаи «Салвифрон»	Капсулаи «Салвинорм»
ЭХММ	0,2	0,3
Моногидрати лактоза	0,172	0,122
NaKMC	0,172	0,122
Диоксиди силитсии коллоидии беоб	0,016	0,016
Талқ	0,016	0,016
Стеарати магний	0,005	0,005
Капсулаҳои сахти желатинии ранги сафеди №0	0,581 массаи таркиботи капсула 0,675 массаи капсула бо рӯйпуш	

Таркибҳои тарҳрезишудаи капсулаҳои «Салвифрон» ва «Салвинорм» тибқи натиҷаҳои таҳқиқоти фармакологии гузаронидашуда, барои истифода дар

таркиби муоличаи муштараки беморихое таъин шудаанд, ки бо равандҳои илтиҳобӣ, варамҳо ва ҳолатҳои изтиробӣ алоқаманданд. Ҳамин тариқ, капсулаҳои тарҳрезишуда пас аз гузаронидани таҳқиқоти зарурии фармакокинетикӣ ва фармакодинамикӣ дар бозори фарматсевтии Ҷумҳурии Тоҷикистон дору эҳтимол мегирем.

4.3.3. Таҳияи технологияи истеҳсоли капсулаҳо дар асоси субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ

Ҳангоми таҳияи технология, ҷанбаи муҳим ба даст овардани шароити стандартикунонӣ дар марҳилаҳои мувофиқи равандҳои истеҳсолӣ, инчунин гузаронидани амалиётҳои назорати сифат дар рафти истеҳсоли дору мебошад.

Дар зинаи минбаъдаи таҳқиқот дар назди мо вазифаи таҳияи технологияи МД дар асоси субстансияи ЭХММ дар шакли капсулаҳои сахти желатинӣ мебошад. Муайян намудани бузургиҳои пешбурди раванди технологӣ ва муқаррар намудани нуқтаи назорат дар раванди истеҳсол зарур аст.

Ҳангоми тайёр намудани массаи капсулавӣ технологияи омехтакунии бевоситаро бо ҷудокунӣ ба амалиёти алоҳидаи омехтакунӣ бо талқ ва стеарати магний истифода намудем. Ҷудо кардани ин амалиёт ва маҳдуд намудани вақти омехтакунӣ бо хосияти маълуми ин гурӯҳи моддаҳо алоқаманд аст – стеарати магний ва калтсий устувории омехтаи ҳосилшударо кам карда, ҳалшавандагии моддаи фаъолро беҳтар мегардонад.

Технологияи тайёр намудани капсулаҳо аз 5 марҳила иборат мебошад: баркашидани қисмҳои таркибӣ, ҳосил намудани массаи капсулавӣ, пуркунии капсулаҳо, борпечкунӣ, бандубаст.

Марҳилаи 1. Баркашии ҷузъҳо

Ҳамаи қисмҳои таркибии капсулаҳо (субстансияи ЭХММ, моногидрати лактоза, натрий кроскармелоза, диоксиди силитсийи коллоидии беоб, талқ, стеарати магний) дар контейнерҳои мувофиқ баркашидашуда, бо тамғакоғазҳо тамғагузорӣ карда мешаванд, чопи намунаҳо ба протоколи силсилавӣ ворид карда мешаванд.

Марҳилаи 2. Ҳосил намудани массаи капсулавӣ

Қисмҳои таркибии баркашидаро (ғайр аз стеарати магний) ба зарфи LM гузаронида, ба муддати 3 дақиқа бо суръати гардиши омехтакунак (6,0 ± 0,1) гард/дақ омехта мекунанд. Сипас дарачабандии ашёи хом бо ёрии калибратори BTS 100 тавассути элаки андозаи сӯрохиҳояш 0,25 мм гузаронида мешавад. Омехтаи дарачабандишуда аз сари нав ба зарфи LM пур карда мешавад ва ба муддати 20 дақиқа бо суръати чархзании омехтакунак (6,0 ± 0,1) гард/дақ омехта карда мешавад.

Баъд аз ин ба зарфи бо омехтаи дарачабандишуда стеарати магний илова карда шуда, ба муддати 5 дақиқа бо суръати чархзании омехтакунак (6,0 ± 0,1) гард/дақ чанг мезанонд. Зарфро бо омехтаи капсулавӣ бармекашанд ва бо тамғакоғази мувофиқ тамғагузорӣ мекунанд. Омехтаи капсулавӣ дар ҳарорати аз 19 то 23^{0}C ба муҳлати 5 шабонарӯз дар ҷойи ҳифз аз рӯшноӣ дар зарфи ҳавоногузар нигоҳ дошта мешавад. 100 г омехтаи капсулавиро барои муайян намудани талафи масса ҳангоми хушксозӣ, пошхӯрӣ, зиччии пошхӯрандагӣ, қобилият ба камшавӣ, зиччии пас аз камшавӣ интихоб мекунанд.

Марҳилаи 3. Пуркунии капсулаҳо

Капсулаҳои сахти желатинии №0-ро бо рӯйпӯши сафеди ношаффоф ва танаи сафеди ношаффоф ба бордони боркунандаи SC-1000 пур мекунанд. Омехтаро барои капсуласозӣ ба бордони боркунандаи дастгоҳи капсулапуркунандаи Zanasi 40E пур мекунанд. Пуркунии капсулаҳоро бо суръати то 15 ҳазор капсула/соат, массаи миёнаи капсулаҳои пуркардашуда ± 5% иҷро мекунанд.

Ҳангоми пуркунӣ ва кори дастгоҳи капсулапуркунанда намунаро (20 капсулагӣ) интихоб мекунанд ва намуди зоҳирӣ ва массаи миёнаи капсулаҳои пуркардашуда 0,581 г (от 0,523 то 0,639 г) барои капсулаҳои «Салвифрон» ва 0,581 г (аз 0,537 то 0,625 г) барои капсулаҳои «Салвинорм»-ро бо ёрии тарозуи таҳлилӣ назорат мекунанд. Капсулаҳо бояд ранги сафед дошта, комилан маҳкам бошанд ва ягон осеб ё ҷойи пахшшуда надошта бошанд. Сипас намуна (на камтар аз 50 капсула) гирифта мешавад ва ба озмоишгоҳ барои назорати сифат ба провизор-таҳлилгар тибқи нишондодҳои УНС (усулҳои назорати сифат)

дода мешаванд.

Капсулаҳои пуршударо бармекашанд. Контейнерҳоро бо капсулаҳои пуршуда тамғагузорӣ мекунанд ва дар ҳарорати аз 19 то 23^0 ба муддати на зиёда аз 30 шабонарӯз дар ҷойи ҳифзшуда аз рӯшноӣ то ба даст омадани натиҷаҳои назорати сифат, аз он ҷумла назорати микробиологӣ нигоҳ медоранд.

Капсулаҳои ғайристандартиро баркашида, тамғагузорӣ карда, ба ҳуҷраи ҷудогона ҳамчун маҳсулоти корношоям интиқол карда мешавад.

Марҳилаи 4. Баркашиву борпечкунӣ

Дар дастгоҳҳои борпечкунӣ 10-тогӣ капсуларо дар бастаҳои аз пленкаҳои поливинилхлоридӣ ва лавҳаҳои чопии алюминӣ борпеч карда шуд. Дар ҳар як баста рақами силсила ва муҳлати коршоямӣ нишон дода мешавад.

Марҳилаи 5. Борпечкунӣ

Бо истифода аз мошини картонӣ, 2 блистер дар якҷоягӣ бо дастурҳои истифодаи тиббӣ дар қуттии картонӣ бастабандӣ карда шуданд.

Дар ҳар як қуттӣ рақами силсила ва муҳлати коршоямиро нишон дода мешавад. Ба воситаи дастгоҳ бандубасти қуттиҳо дар лавҳаи ҳароратпасткунанда ба ҷо оварда шуд. Борпечҳо ба зарфи интиқолӣ ҷой карда мешаванд. Дар зарфи интиқолкунанда тамғакоғазҳои зарфҳои интиқолӣ часпонида шуда, дар ҳар як тамғакоғаз рақами силсила, муҳлати коршоямӣ, миқдори борпечро дар зарфи интиқолӣ гузошта мешавад.

Пас аз ба даст овардани иҷозатномаи сифат бо хулосаи мусбӣ оид ба иҷозат додан ба фурӯши маҳсулоти тайёр аз минтақаи «Карантин» дар таркиби МДТ гузаронида мешавад.

Нақшаи технологии тайёр намудани капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ дар расми 4.5 нишон дода шудааст.

Ҳангоми таҳияи технологияи истеҳсоли капсулаҳо стандартизатсияи раванд аз рӯйи нишондиҳандаҳои фармакотехнологие ба ҷо оварда шуд, ки таҳияи онҳо ба тасдиқи устувории раванди технологӣ равона шудааст.

Расми 4.5. - Нақшаи технологии истеҳсоли капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси субстансияи ЭХММ

4.3.4. Таҳияи раванди васеъкунии технологияи капсулаҳо

Ҳангоми васеъкунии истеҳсоли технологияи истеҳсоли **капсулаҳои** «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ», равандҳои зарурии технологӣ, бузургиҳои муҳими равандҳо ва меъёрҳои мувофиқ барои назорати онҳо муайян карда шуданд. Марҳилаҳои асосии раванд: баркашидани ашёи хоми ибтидоӣ, ҳосил намудани масса барои капсуласозӣ, раванди капсуласозӣ, инчунин тақсимбандию борпечкунӣ. Дар ҷадвали 4.19 васеъкунии раванди технологияи капсулаҳо дар марҳилаи ҳосил намудани масса барои капсуласозӣ оварда шудааст.

Ҷадвали 4.19. - Васеъ кардани раванди технологияи ҳосил намудани капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ»

Нишондиҳандаи мониторинг (бузургиҳои муҳими раванд)	Меъёрҳои муносибӣ	
	Дастгоҳи таҷрибавию саноатӣ	Дастгоҳи саноатӣ
Ҳосил намудани омехта барои капсуласозӣ (раванди дараҷабандии хокаҳо)		
	дараҷабандӣ	Дараҷабандӣ
Вақти омехтакунӣ	3 дақ	3 дақ
Суръати чархзании омехтакунак	6,0 ± 0,1 гард/дақ	6,0 ± 0,1 гард/дақ
Суръати чархзании паррачаҳо	200-400 гард/дақ	200-400 гард/дақ
Андозаи сӯрохиҳои ғалбер (элак)		
Ҳосил намудани омехтаи капсула (раванди омехтакунии хокаҳо ва чангзании омехта)		
	омехтакунак	Омехтакунак
Вақти омехтакунӣ	20 дақ	20 дақ
Суръати чархзании омехтакунак	6,0 ± 0,1 гард/дақ	6,0 ± 0,1 гард/дақ
Вақти раванди чангзанӣ	5 дақ	5 дақ
Суръати чархзании омехтакунак	6,0 ± 0,1 гард/дақ	6,0 ± 0,1 гард/дақ

Аз ҷадвали 4.19 дида мешавад, ки омехтаҳои барои капсуласозӣ бадастомада ҳам дар дастгоҳҳои озмоишгоҳӣ ва ҳам саноатӣ меъёрҳои мувофиқ дорад, ки имконоти истеҳсоли ШСД сифати устуворро пешгӯӣ мекунанд.

Бузургиҳои муҳими раванд ва меъёрҳои мақбул ҳангоми васеъкунии технологияи капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ», дар ҷадвали 4.20 нишон дода шудааст.

Ҷадвали 4.20. - Бузургиҳои муҳим ва меъёрҳо ҳангоми васеъкунии технологияи капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ»

Марҳилаҳои муҳим	Бузургиҳои муҳими раванд	Меъёрҳои муносибӣ
Баркашии ашёи хоми ибтидоӣ	Вазъи ашёи хом	Барои истифода иҷозат дода шудааст
	Мувофиқатии дастурамалҳои истеҳсолӣ	Санҷида шудааст
	Массаи қисмҳои таркибии баркашида	Тағйиротҳои имконпазир аз массаи назариявии баркаш на зиёда аз +0,5%
Ҳосил намудани масса барои капсуласозӣ		
Раванди омехтакунӣ	Вақти омехтакунӣ	3 дақ
	Суръати чархзании омехтакунак	6 ± 0,1 гард/дақ
Раванди дараҷабандии хока	Суръати чархзании паррачаҳо	200-400 гард/дақ
	Андозаи сӯрохиҳои элак	0,25 мм
Раванди омехтакунӣ	Вақти омехтакунӣ	20 мин
	Суръати чархзании омехтакунак	6 ± 0,1 гард/дақ
Раванди чангзанӣ	Вақти амалиёти чангзанӣ	5 хв
	Суръати чархзании омехтакунак	6 ± 0,1 гард/дақ
	Баромади маҳсулоти мобайнӣ, %	Зиёда аз 99,0
Капсуласозӣ	Истеҳсолкунанда ҳаз. капсула/соат	7,5-30
Баркашӣ ва борпечкунӣ	Ҳарорати лавҳаҳои чап, ^{o}C	105 - 121
	Ҳарорати лавҳаҳои рост, ^{o}C	110 – 120
	Ҳарорати устувона, ^{o}C	190 ± 5
	Баромади маҳсулот, %	99

Ҳангоми васеъкунии технологияи истеҳсоли капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ тавсияҳои зерин қатъиян риоя бояд карда шавад:

- ✓ Дар марҳилаи баркашидани ашёи хоми ибтидоӣ барои истеҳсоли капсулаҳо, ашёи хом ва масолеҳи банду баст дар ҳолати «барои истифода дар истеҳсолот тасдиқшуда» истифода шуд, ки дар бораи мувофиқатии сифати ашёи хоми субстансияи ЭХММ ба талаботи УНС (усулҳои назорати сифат) маводи доругӣ ва ё махсусияти зарурӣ, инчунин дар бораи мувофиқатии дастурамалҳои истеҳсолӣ шаҳодат медиҳад. Массаи баркашҳои қисмҳои таркиби барои силсилаи маводи дорувори бояд ба массаи дар дастурҳои истеҳсолӣ нишондодашуда мувофиқат кунад. Тағйиротҳои бақайдгирифташудаи массаи воқеии баркашҳо бояд +0,5% аз қиматҳои танзимшуда зиёд набошад;
- ✓ Дар марҳилаи ҳосил намудани масса барои капсуласозӣ раванд тибқи қиматҳои Дастурамалҳои технологӣ ва Протоколи интиқоли технология иҷро карда мешавад. Чунин раванд ба даст овардани омехтаҳоро барои капсуласозӣ таъмин мекунад, ки нишондиҳандаҳои сифати он бояд ба мушаххасоти «Омехтаҳо барои капсуласозӣ» мувофиқат кунад (ҷадвали 5.1, боби 5);
- ✓ Дар марҳилаи капсуласозӣ раванди капсуласозӣ ва аз чанг тоза кардан, ки тибқи нишондодҳои дар дастурамалҳои технологии зикршуда оварда шудаанд ва тибқи Протоколи интиқоли технология иҷро карда шуда, ҳосил намудани капсулаҳоро таъмин мекунанд, ки нишондиҳандаҳои сифати он тибқи мушаххасоти муқарраргардидаи «Омехта барои капсуласозӣ» қарор доранд (Ҷадвали 5.1, боби 5);
- ✓ Дар марҳилаи баркашидан ва борпечкунӣ раванди баркашида ва борпечкунии капсулаҳо, ки тибқи бузургиҳои дар дастурамалҳои технологӣ ва Протоколи интиқол нишон дода шуда, иҷро карда шудааст, ҳосил намудани маҳсулоти тайёрро таъмин мекунад, ки ба талаботи мушаххасоти маҳсулоти тайёр «Маҳсулоти тайёр» ҷавобгуст (ҷадвали 5.3, боби 5).

Ҳамин тариқ, технологияи пешниҳодшудаи капсулаҳо имконоти истифодаи усули бевоситаи воягирии омехтаҳои капсулавиро дар бузургиҳои

истифодабарии кори дастгоҳи капсулапуркунанда таъмин мекунад. Раванди технологӣ ва бузургиҳои реҷаи технологӣ, нуқтаҳои назоратии пешбурди раванди капсуласозӣ, ки бо назардошти талаботи муҳим тарҳрезӣ шудаанд, имконоти истеҳсоли силсилавии тиҷоратии маводи доруворӣи сифати устуворро тибқи талаботи усулҳои назорати сифат таъмин мекунанд.

БОБИ 5. ТАҲҚИҚ ВА ТАҲИЯИ УСУЛҲОИ НАЗОРАТИ СИФАТИ КАПСУЛАҲОИ САХТИ ЖЕЛАТИНӢ ДАР АСОСИ СУБСТАНСИЯИ ЭКСТРАКТИ ХУШКИ ГИЁҲИ МАРМАРАКИ МУСКАТӢ

Стратегияи назорати сифати капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ» бо назардошти тавсияҳои дастурамали ICH [124-126,129-131,39] тартиб дода шудааст, ки тибқи он таҳқиқотҳо доир ба муқаррар намудани самти ҳадафии сифати дору (Quality Target Product Profile) гузаронида шуда, дар меъёрҳои ДДС ва ДД XIV ФР, ДД Украина, Доруномаи Иттиҳодияи Авруосиёии иқтисодӣ ба шакли тайёри дору, инчунин бо назардошти мушаххасоти маводи дорувории таҳияшуда асос ёфтааст [17,18,24-26]. Ҳамин тариқ, таҳияҳои фарматсевтӣ бояд қисмати корҳоеро дар бар гирад, ки баҳри стандартикунонии маводи дорувории бадастомада ва таҳияи усулҳои назорати сифат ҳам барои маҳсулоти тайёр ва ҳам барои маҳсулоти мобайнӣ равона карда шудаанд [175,176].

Истеҳсоли капсулаҳои сахти желатинӣ бо пайдарпайии иҷрои як қатор амалиёти технологӣ тавсиф дода мешавад, гузариш аз як марҳилаи истеҳсолӣ ба дигараш дар шароитҳои мувофиқатии маҳсулоти мобайнӣ тибқи нишондиҳандаҳои мушаххасоти маҳсулоти мобайнӣ ба амал омада метавонад. Санҷиши «Ҳалшавӣ» барои ШСД нишондиҳандаи сифат мебошад, ки бо хосиятҳои фармакокинетикии дору тавсиф дода мешавад ва ҳатман бояд муайян карда шаванд.

5.1. Таҳияи усулҳои иҷрои санҷиши «Ҳалшавӣ» барои капсулаҳо дар асоси субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ

Ҳалшавӣ яке аз тавсифоти муҳими фармакотехнологии ШСД, аз ҷумла капсулаҳо мебошад, ки таҳқиқи он имкон медиҳад на танҳо технологияи тайёр намудани шакли дору таҳқиқ карда шавад, инчунин дастрасии биологии он омӯхта шавад. Таҳияи усулҳои иҷрои санҷиш тибқи талаботи ДД XIV ФР, ҷилди 2, ДДС.1.4.2.0014.15 «Ҳалшавӣ» барои шакли сахти воягиршаванда бо мақсади муайян кардани дараҷаи ҳалшавии МФБ-е гузаронида шуд, ки ба

таркиби капсулаҳо барои таъмини кафолати сифат, самаранокӣ ва бехатарии дору дохил мешаванд. Гузаронидани таҳқиқи санҷиши «Ҳалшавӣ» ҳамчунин барои таҳияи лоиҳаи УНС-и капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ зарур аст [18].

Объекти таҳқиқот капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ» буданд. Гузаронидани санҷиш ба тамоми талаботи зерин ҷавобгӯ буд: ҳаҷми муҳити ҳалшавӣ – 500 мл; таркиби муҳити ҳалшавӣ – об; ҳарорати муҳити ҳалшавӣ – 37±0,5°C; суръати чархзании парраҳо – 100 гард/дақ; вақти интихоб – 15, 30, 45, 60 дақ; усули интихоб – қатрачакон; миқдори намунаи озмоишӣ – 10 мл; намунаи озмоиширо дарҳол баъд аз интихоби онҳо полонида шуд; муайянкунии миқдории флавоноидҳо ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) барои капсулаҳо бо ЭХММ бо усули спектрофотометрӣ дар панҷ таҷриба гузаронида шуд.

Барои гузаронидани санҷиши ҳалшавии капсулаҳо (барои муайянкунии миқдории флавоноидҳо) мо сектри дифференсиалӣ маҷмуи моддаҳои доруворииро аз $AlCl_3$ дар соҳаи аз 325 нм то 450 нм иҷро намудем. Дар спектрҳои фурӯбари маҳлули обии капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ максимумҳои фурӯбарӣ ҷой доштанд, ки барои ҷабида аз гиёҳи мармараки мускатӣ ва барои субстансияи ЭХММ хос аст (ниг. фасли 3) барои ҳисоби мавҷудияти миқдории флавоноидҳо нишондиҳандаи хоси фурӯбурди намунаи стандартии апигенинро дар дарозии мавҷи 390 нм истифода бурдем.

Муайянкунии миқдории кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) - ро бо илова намудани маҳлули тозатайёркардаи нитрити натрий ва молибдати натрий ба маҳлули озмоишӣ иҷро намудем (инг. фасли 3). Зичии оптикии маҳлули озмоиширо дар спектрофотометр дар дарозии мавҷи 505 нм чен кардем. Мавҷудияти маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) - ро барои муайян намудан аз рӯйи бозҳисоб бо кислотаи руморан ҳисоб намудем.

Вақти гузаронидани санҷиши «Ҳалшавӣ», миқдори капсулаҳоро барои муайянкунӣ ва ҳаҷми муҳитро ба таври таҷрибавӣ муайян намудем. Барои

муайян намудани вақти ҳалшавӣ таҳқиқи кинетикаи ихроҷи ЭХММ аз капсулаҳо гузаронида шуд. Натиҷаҳои таҳқиқоти гузаронида (қимати миёна) дар ҷадвали 5.1 оварда шудааст.

Ҷадвали 5.1. - Натиҷаҳои таҳқиқоти «Ҳалшавӣ» барои капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ

«Салвифрон, 200 мг ЭХММ»				
МФБ	**Вақти интихоби намунаҳо, дақ**			
	15	**30**	**45**	**60**
% флавоноидҳо аз рӯйи бозҳисоб ба апигенин, ки ба маҳлул гузаштаанд	92,3±0,1	95,8±0,1	96,1±0,2	96,5±0,3
% кислотаи гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислот) аз рӯйи бозҳисоб ба кислотаи руморан, ки ба маҳлул гузаштаанд	90,1±0,2	92,3±0,2	92,8±0,1	93,4±0,2
«Салвифрон, 300 мг ЭХММ»				
	15	**30**	**45**	**60**
% флавоноидҳо аз рӯйи бозҳисоб ба апигенин, ки ба маҳлул гузаштаанд	92,8±0,3	94,6±0,1	95,6±0,2	96,2±0,3
% кислотаи гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислот) аз рӯйи бозҳисоб ба кислотаи руморанн, ки ба маҳлул гузаштаанд	91,1±0,3	92,3±0,2	93,5±0,1	93,8±0,2

Маълумотҳои таҷрибавӣ аз он шаҳодат медиҳанд, ки ҳалшавандагии капсулаҳо бо субстансияи ЭХММ хеле баланд аст. Ҳамин тариқ, вақти оптималии ҳалшавӣ 30-45 дақиқа мебошад. Муайян карда шуд, ки моддаҳои ёрирасон ба хусусияти спектри фурӯбарии маҷмуи моддаҳои фаъол дар ҳолати муайнкунии миқдории флавоноидҳо ва бо маҳлулҳои нитрити натрий ва молибдати натрий дар ҳолати муайнкунии миқдории маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) таъсир намерасонад. Аз ин рӯ таҳқиқи санҷиши «Ҳалшавӣ»-ро барои капсулаҳо бо субстансияи ЭХММ дар дарозии мавҷи 390 нм – барои ҳисоби миқдори маҷмуи флавоноидҳо ва 505 нм

– барои ҳисоби миқдори маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) тавсия дода мешавад.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда шартҳои гузаронидани санҷиши «Ҳалшавӣ» тарҳрезӣ карда шуд: миқдори капсулаҳо 2 дона; муҳит – оби муқаттар; ҳаҷми муҳити ҳалшавӣ – 500 мл; суръати чархзанӣ – 100 гард/дақ; вақти ҳалшавӣ – 30 дақ. Баъд аз 30 дақиқа. Бояд на камтар аз 75% миқдори додашудаи ЭХММ хориҷ шавад.

5.2. Таҳияи усулҳои назорати сифати раванди технологии истеҳсоли капсулҳо дар асоси субстансияи экстракти хушки гиёҳи мармараки мускатӣ

Дар натиҷаи таҳқиқоти гузаронидашуда ҳангоми таҳияи технология ва таркиби капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ хусусиятҳое муайян карда шуд, ки метавонанд бо таъсири бузургиҳои пешбурди раванди технологӣ ва хосиятҳои моддаҳои фаъол ва ёрирасон хеле тағйир ёбанд. Чунин хусусиятҳо ҳамчун хусусиятҳои муҳими сифати маводи доругӣ муайян карда шуданд. Барои таҳлили номгӯи хусусиятҳои муҳими эҳтимолӣ ва бо мақсади дараҷабандии таъсири равандҳои тағйирёбанда ба нишондиҳандаҳои сифати маҳсулот, ки дар марҳилаҳои муайяни раванди технологӣ, инчунин дар маҳсулоти тайёр ба даст оварда шудаанд, таҷҳизоти низоми хатар-менеҷменти сифат (Quality Risk Management) тибқи тавсияҳои дастурамали ICH Q9 [71,72,139] истифода бурда шуданд. Дар байни хусусиятҳои муҳими муайяншудаи сифати маводи дорувории капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ» ба нишондиҳандаҳои фармакотехнологии сифат таваҷҷуҳи хоса дода мешавад.

Бо назардошти болозикр, корҳоеро, ки баҳри муайянкунии меъёрҳои қобили қабул ва стандартикунонии шакли доруи ҳосилшуда равона карда шудаанд, бо назардошти талаботи доруномавӣ ва тибқи нишондиҳандаҳои сифате гузаронида шуд, ки дар мақолаи доруномавӣ ба капсулаҳои ДДС ДД XIV ФР тавсия дода шудаанд [18]. Бо мақсади ба даст овардани манбаи далелҳои сифати маводи доругӣ ва тибқи равандҳои технологии ҳосил

намудани он, таҳқиқоти таҷрибавӣ ба таҳқиқи нишондодҳои фармакотехнологӣ, аз ҷумла якҷинсагии омехта, якҷинсагии таркиб, таҷзияшавандагӣ ва ҳалшавӣ равона шуда буданд.

Бо мақсади таъмини шароитҳои капсуласозӣ дар дастгоҳи капсулапуркунанда омехта барои капсуласозӣ бояд ба хосиятҳои технологии додашуда мувофиқат намояд. Илова бар ин нигоҳ доштани саҳеҳияти вояигирӣ барои ҳар як капсула зарур аст. Бо назардошти чунин шартҳо таҳқиқи намунаҳои маҳсулоти мобайнии ҳосилшуда ва таҳқиқи нишондиҳандаҳои якҷинсагии таркиби моддаҳои фаъол дар омехта барои капсуласозӣ гузаронида шуд. Тибқи талаботи ДД XIV ФР мақолаи «Якҷинсагии воягирӣ», барои капсулаҳо шешбинӣ шудааст, ки дору ба таҳқиқ тобовар аст, агар таркиби он ба миқдори на зиёда аз як воҳид аз ҳудуди 85-115% набарояд ва ягон воҳид аз ҳудуди 75-125%-и таркиби миёна дар маводи доругӣ намебарояд. Аз рӯйи натиҷаҳои таҳқиқоти таҷрибаҳои гузаронида дар намунаҳои бадастомадаи маҳсулоти мобайнӣ – омехтаи капсулавӣ дар мушаххасот барои маҳсулоти мобайнӣ бузургии назорати якҷинсагии таркиби моддаҳои фаъол дар баркаши омехта барои капсуласозӣ пешбинӣ карда шуд [18]. Натиҷаҳои таҳқиқи омехтаи капсулавӣ дар ҷадвали 5.2 оварда шудааст.

Мутобиқи пайдарпайии иҷрои амалҳои раванди технологӣ марҳилаи минбаъда дар пуркунии капсулаҳо бо масса барои капсуласозӣ дар дастгоҳи капсулапуркунанда анҷом меёбад. Ин марҳилаи раванди технологӣ бо мураккабӣ ва махсусияти масъулияти махсус ҳангоми ҳосил намудани доруи тайёр тавсиф дода шуда, бузургиҳои муҳими раванди мазкур ва ҳосил намудани маҳсулоти мобайниро бо хусусиятҳои муҳими сифат фаро мегирад.

Аз ин лиҳоз, дар ин марҳила як қатор назоратҳо, аз он ҷумла нисбати нишондиҳандаҳои фармакотехнологӣ пешбинӣ шудааст. Таҳқиқи намунаҳое, ки дар марҳилаи маҳсулоти мобайнӣ ба даст оварда шудаанд, муайянкунии нишондиҳандаҳои массаи миёнаи капсулаҳо, якҷинсагии массаи капсула, инчунин пошхӯрандагии капсулаҳо, якҷинсагии воҳидҳои воягиршуда ва ҳалшавиро дар бар мегирад.

Ҷадвали 5.2. - Нишондиҳандаҳои сифати массаи капсулавӣ дар асоси субстансияи ЭХММ

№ рт	Бузургиҳои назорат	Меъёрҳои имконпазир		Усули назорат
		«Салвифрон, 200 мг ЭХММ»	«Салвинорм, 300 мг ЭХММ»	
1	Намуди зоҳирӣ	Хокаи ранги сабзи дорчинӣ		Назорати визуалӣ
2	Талафоти масса ҳангоми хушксозӣ	На зиёда аз 5%		ДДС.1.2.1.0010.15
3	Пошхӯрандагӣ	Дар худуди 11-13 сония/100 г 100 г омехтаи капсулавӣ бо истифодаи қифи диаметри сӯрохиҳои баромадаш 25 мм.		ДДС.1.4.2.0016.15
4	Зиччии пошхӯрандагӣ	Дар худуди 0,60-0,70 г/мл		ДДС.1.4.2.0016.15
5	Қобилияти камшавӣ	На камтар аз 18 %		ДДС.1.4.2.0016.15
6	Зиччии пошхӯрӣ пас аз камшавӣ (дар V_{1250})	Дар худуди 0,80-0,90 г/мл.		ДДС.1.4.2.0016.15
7	Якҷинсагии мавҷудияти ЭХММ	Аз 85,0 % то 115,0 % ЭХММ дар баркаши омехта барои капсуласозӣ нисбати маҷмуи флавоноидҳо ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ		УНС,ДДС.1.2.1.1.0003.15 спектрофотомерия дар нури УБ ва соҳаи нури дидашаванда
8	Мавҷудияти миқдорӣ	Мавҷудияти МФБ дар як капсула аз рӯйи бозҳисоб ба маҷмуи флавоноидҳо 2,56 % то 2,83% нисбати апигенин ва аз 0,27% то 0,30% аз рӯйи бозҳисоб ба маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) нисбат ба кислотаи руморан нисбати массаи миёнаи таркиботи капсула бошад	Мавҷудияти МФБ дар як капсула аз рӯйи бозҳисоб ба маҷмуи флавоноидҳо бояд аз 3,84 % то 4,24% нисбати апигенин ва аз 0,41% то 0,45% аз рӯйи бозҳисоб ба маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) нисбати кислотаи руморан нисбати массаи миёнаи таркиботи капсула бошад	УНС ДДС.1.2.1.1.0003.15 спектрофотомерия дар нури УБ ва соҳаи нури дидашаванда
9	Тамғазанӣ	Мавҷудияти тамғакоғазҳои муайянкунандаи ҳаҷм аз маҳсулоти мобайнӣ.		Назорати визуалӣ тибқи мушаххасот

Таҳқиқоти таҷрибавиро тибқи талаботи моддаҳои мувофиқи ДД XIV ФР барои капсулаҳо гузаронида шуд [18]. Нишондиҳандаҳои фармакотехнологие, ки дар мушаххасот ба маҳсулоти мобайнии капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ-и баркашнашуда ҷорӣ карда шуда буданд, дар ҷадвали 5.3 оварда шуданд.

Барои назорати сифати маҳсулоти тайёр ду мушаххасот тарҳрезӣ карда шуда буд, ки яке аз онҳо барои назорати силсилаи доруи таёр дар шакли капсулҳо дар асоси ЭХММ, инчунин мушаххасот дар шакли УНС пешбинӣ шуда, аз ҷониби мақомоти салоҳиятдори давлат тасдиқ карда мешавад ва назорати маводи дорувориро дар тули муҳлати коршоямӣ пешбинӣ мекунад.

Корҳои таҷрибавӣ дар доираи стандартикунонии доруи тайёр ба таҳияи нишондиҳандаҳои сифат нигаронида шуда буданд ва тибқи талаботи МД ДД XIV ФР барои капсулаҳо [18] ва бо назардошти натиҷаҳои муайянкунии самти ҳадафии сифати маводи доругӣ гузаронида шуданд. Нишондиҳандаҳои массаи миёнаи таркиби капсулаҳо, пошхӯрандагии капсулаҳо, якҷинсагии воҳидҳои воягиршуда ва ҳалшавии капсулаҳоро муайян намудем. Меъёрҳои қобили қабуле муқаррар карда шуд, ки пай дар пай ба УНС ворид карда шуданд. Натиҷаҳои таҳқиқоти гузаронидашуда дар ҷадвали 5.4 оварда шудаанд.

Таҳияи фарматсевтии маводи доругӣ инчунин маҷмуи корҳоеро дар бар мегирад, ки бо таҳқиқи устувории маводи дорувории бадастоварда алоқаманданд. Ҳадаф аз таҳқиқи устувории маҳсулот муайян намудани шароити нигоҳдорӣ ва муҳлати коршоямӣ дар шароитҳои муайян мебошад. Мушаххасот барои назорати устувории маводи доругӣ бояд бузургиҳоеро фаро гирад, ки мумкин аст дар раванди нигоҳдорӣ тағйир ёбанд [22,23,55,63,64,68,69].

Мо таҳқиқи устувории капсулҳоро дар асоси субстансияи ЭХММ дар рафти нигоҳдорӣ дар ҳарорати хона ҳангоми 25 ± 20С ва намии нисбӣ 60 ± 5 % будан гузаронидем. Озмоишҳо тибқи талаботи ДД ФР гузаронида шуданд [18].

Ҷадвали 5.3. - Нишондиҳандаҳои сифати маҳсулоти мобайнӣ – капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ-и тақсимбанди намудан

№ р/т	Бузургии назорат	Меъёрҳои имконпазир		Усули назорат
		«Салвифрон, 200 мг ЭХММ»	«Салвинорм, 300 мг ЭХММ»	
1	Тавсиф	Капсулаҳои сахти желатинии ранги сафед. Аз рӯйи намуди зоҳирӣ бояд ба талаботи МФ ДД XIV ФР мақолаи «Капсулаҳо». Таркиботи капсулаҳо – хокаи ранги сабзи дорчинӣ. Мавҷудияти сутунҳои фишурдашуда ё лӯндаҳое иҷозат дода мешавад, ки ҳангоми фишориш пош мехӯранд.		Банди 1 УНС маводи доругӣ, ба таври муоинавӣ, МФ ДД XIV ФР моддаи «Капсулаҳо »
2	Массаи миёнаи капсула	Аз 641,3 мг то 708,8 мг (675 мг ± 5 %)		Банди 3 УНС маводи доругӣ, ДДС.1.4.2.0009.15 Якҷинсагии массаи ШД-и воягиршуда
3	Массаи миёнаи таркиби капсула	Аз 551 мг то 609 мг (580 мг ± 5 %)		
4	Якҷинсагии массаи капсула	На зиёда аз ду омехтаи фардии таркиби капсулаҳо метавонад аз массаи миёнаи таркиби омехтаи капсулаҳо ба ± 7,5% тағйир ёбад. Дар ин ҳолат ягон омехтаи капсула на бояд аз массаи миёнаи капсулаҳо аз ±15% зиёд набошад.		
5	Якҷинсагии массаи омехтаи капсула	На зиёда аз ду омехтаи фардии таркиби капсулаҳо метавонад аз массаи миёнаи таркиби омехтаи капсулаҳо ба ± 7,5% тағйир ёбад. Дар ин ҳолат ягон омехтаи капсулаҳо на бояд аз массаи миёнаи таркиби капсула аз ±15% зиёд гардад.		
6	Якҷинсагии воҳидҳои воягирӣ	Камтар аз 300 мг - ±10% 300 мг ва зиёда аз - ±7,5%		Банди 5 УНС-и маводи доругӣ, ДДС.1.4.2.0009.15 якҷинсагии воягирӣ, усули ҳисоб бо вазнгирӣ
7	Пошхӯрандагӣ	На зиёда аз 30 дақ		Банди 4 УНС-и маводи дорувори, ДДС.1.4.2.0013.15

Идомаи ҷадвали 5.3

8	Ҳалшавӣ	На камтар аз 75% МФБ-и флавоноидҳо (аз рӯйи бозҳисоб ба апигенин) ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) (аз рӯйи бозҳисоб ба кислотаи руморан) аз фасли зикршудаи «Таркиб барои як капсула» – дар 45 дақиқа.		Банди 6 УНС-и маводи доругӣ, ДДС.1.4.2.0014.15, Усули спектрофотометрияи УБ
9	Ҳаммонандкунӣ	Спектри ултрабунафши ҷаббиши маҳлули омзоишие, ки ҳангоми таҳқиқи «Муайянкунии миқдорӣ» ба даст оварда шудааст, дар ҳудуди дарозии мавҷи аз 325 нм то 460 нм бояд максимум, минимуми фурӯбарӣ дошта бошад ва китфҳо дар ин дарозии мавҷ мисли спектрҳои ултрабунафши намунаи стандартии апигенин мебошад.		Банди 2.1 УНС-и маводи дорувори, ДДС.1.2.1.1.0003.15 спектрофотомерия дар нури УБ ва соҳаи нури дидашаванда
		Дар хроматографи маҳлули таҳқиқотӣ бояд доғи асосие мушоҳида карда мешавад, ки бо андоза ва ранг ба доғ дар хроматографи маҳлули муқоисавии намунаи стандартӣ (НС) кислотаи руморан мувофиқ аст		Банди 2.1 УНС-и маводи дорувори, ДДС.1.2.1.1.0003.15 спектрофотомерия дар нури УБ ва соҳаи нури дидашаванда
		Дору бояд ба флавоноидҳо ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) реаксияи мусбӣ диҳад		Банди 2.3 УНС-и маводи доругӣ
10	Муайянкунии миқдорӣ	Миқдори МФБ дар як капсула аз рӯйи бозҳисоб ба флавоноидҳо бояд аз 2,56 % то 2,83% нисбати апигенин ва аз 0,27% то 0,30% аз рӯйи бозҳисоб ба кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) нисбати кислотаи руморан нисбати массаи миёнаи таркиби капсула бошад	Миқдори МФБ дар як капсула аз рӯйи бозҳисоб ба флавоноидҳо бояд аз 3,84 % то 4,24% апигенин ва аз 0,41% до 0,45% аз рӯйи бозҳисоб ба кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) нисбати кислотаи руморан нисбати массаи миёнаи таркиби капсула бошад	Банди УНС-и маводи доругӣ, ДДС.1.2.1.1.0003.15 спектрофотомерия дар нури УБ ва соҳаи нури дидашаванда
11	Тамғазанӣ	Мавҷудияти тамғакоғази муайянкунандаи ҳаҷм бо маҳсулоти мобайнӣ.		Назорати визуалӣ тибқи мушаххасот

Ҷадвали 5.4. - Нишондиҳандаҳои сифати маводи дорувории «Салвифрон, 200 мг» ва Салвинорм, 300 мг»

№ р/т	Бузургиҳои назоратшаванда	Меъёрҳои имконпазир		Усули назорат
		«Салвифрон, 200 мг-и ЭХММ»	«Салвинорм, 300 мг ЭХММ»	
1	Тавсифот	Капсулаҳои сахти желатинии ранги сафед. Аз рӯйи намуди зоҳирӣ бояд ба талаботи МД ДД XIV ФР моддаи «Капсулаҳо». Таркиботи капсулаҳо – хокаи ранги сабзи дорчинӣ. Мавҷудияти сутунҳои фишурдашуда ё лӯндаҳое иҷозат дода мешавад, ки ҳангоми фишориш пош мехӯранд.		Банди 1 УНС маводи дорувори, ба таври муоинавӣ, МД ДД XIV ФР моддаи «Капсулаҳо»
2	Муайянкунӣ	2.1. Спектри фурӯбурди ултрабунафши маҳлули омзоишие, ки ҳангоми таҳқиқи «Муайянкунии миқдорӣ» ба даст оварда шудааст, дар ҳудуди дарозии мавҷи аз 325 нм то 460 нм бояд максимум, минимуми фурӯбарӣ дошта бошад ва китфҳо дар ин дарозии мавҷ мисли спектрҳои ултрабунафши намунаи стандартии апигенин мебошад.		Банди 2.1 УНС маводи дорувори, ДДС.1.2.1.1.0003.15 спектрофотомерия дар нури УБ ва соҳаи нурҳои дидашаванда
		2.2. Дар хроматографи маҳлули таҳқиқотӣ бояд доғи асосие мушоҳида карда мешавад, ки бо андоза ва ранг ба доғ дар хроматографияи маҳлули муқоисавии намунаи стандартии кислотаи руморан мувофиқ аст.		Банди 2.2 УНС маводи дорувори, ДДС.1.2.1.2.0003.15 хроматографияи тунуккабат
		2.3. Дору бояд ба флавоноидҳо ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) реаксияи мусбӣ диҳад.		Банди 2.3 УНС маводи доругӣ
3	Массаи миёнаи таркиботи капсула	Аз 551 мг то 609 мг (580 мг ± 5 %)		Банди 3 УНС маводи доругӣ, ДДС.1.4.2.0009.15 Якҷинсагии омехтаи ШД-и воягиршуда
4	Пошхӯрандагӣ	На зиёда аз 30 дақ.		Банди 4 УНС маводи доругӣ, ДДС.1.4.2.0013.15

Идомаи ҷадвали 5.4

<table>
<tr><td>5</td><td>Якҷинсагии воҳидҳои воягиришуда</td><td colspan="2">Камтар аз 300 мг - ±10%
300 мг ва зиёда аз - ±7,5%</td><td>Банди 5 УНС маводи доругӣ, ДДС.1.4.2.0009.15 якҷинсагии воягирӣ, усули ҳисобию вазнӣ</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Ҳалшавӣ</td><td colspan="2">На камтар аз 75% МФБ-и флавоноидҳо (аз рӯйи бозҳисоб ба апигенин) ва кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) (аз рӯйи бозҳисоб ба кислотаи руморан) аз фасли зикршудаи «Таркиб барои як капсула» – дар 45 дақиқа.</td><td>Банди 6 УНС маводи доругӣ, ДДС.1.4.2.0014.15, усули спектрофотометрияи УБ</td></tr>
<tr><td>7</td><td>Покии микробиологӣ</td><td colspan="2">Шумораи умумии микроорганизмҳои аэробӣ – на зиёда аз 10^3 ВМҲ дар 1 г; шумораи умумии занбӯруғҳои хамирмоявӣ ва мағорӣ – на зиёда аз 10^2 ВМҲ дар 1 г; набудани Escherichia coli дар 1 г.</td><td>Банди 7 УНС маводи доругӣ С, ДДС.1.2.4.0002.18</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Муайянкунии миқдорӣ</td><td>Мавҷудияти МФБ дар як капсула аз рӯйи бозҳисоб ба маҷмуи флавоноидҳо бояд аз 2,56 % то 2,83% нисбати апигенин ва аз 0,27% то 0,30% аз рӯйи бозҳисоб ба маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) нисбат ба кислотаи руморан нисбати массаи миёнаи таркиботи капсула бошад</td><td>Мавҷудияти МФБ дар як капсула аз рӯйи бозҳисоб ба маҷмуи флавоноидҳо бояд аз 3,84 % то 4,24% нисбати апигенин ва аз 0,41% то 0,45% аз рӯйи бозҳисоб ба маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) нисбати кислотаи руморан нисбати массаи миёнаи таркиботи капсула бошад</td><td>Банди 9 УНС маводи доругӣ, ДДС.1.2.1.1.0003.15 спектрофотомерия дар нури УБ ва соҳаи нурҳои дидашаванда</td></tr>
<tr><td>9</td><td>Борпечкунӣ</td><td colspan="2">Борпечкунӣ тибқи УНС маводи доругӣ тасдиқшуда.</td><td>Банди 9 УНС маводи доругӣ, назорати муоинавӣ</td></tr>
<tr><td>10</td><td>Тамғазанӣ</td><td colspan="2">Тамғазанӣ тибқи намуна (макет0-и аслии тасдиқшуда).</td><td>Банди 10 УНС маводи доругӣ, назорати муоинавӣ</td></tr>
</table>

Натиҷаҳо ва меъёрҳои муайяни қобили қабул, ки ба мушаххасот барои таҳқиқи устуворӣ ворид карда шуда буданд, дар ҷадвали 5.5 оварда шуданд.

Намуди зоҳирӣ, вақти таҷзия, ҳалшавӣ, тозагии микробиологӣ, мавҷудияти миқдори МФБ-ро баҳо додем.

Таҳқиқоти таҷрибавии гузаронидашудаи капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ нишон доданд, ки дар мушаххасот нисбати назорати сифати доруи тайёр дар тӯли давраи таҳқиқи устувории он, нишондиҳандаҳои фармакологӣ, аз ҷумла нишондиҳандаҳои пошхӯрандагӣ ва ҳалшавии капсулаҳо низ бояд ворид карда шаванд.

Ҷадвали 5.5. - Нишондиҳандаҳои сифати капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ, ҳангоми таҳқиқи устуворӣ

№ р/т	Бузургиҳои назорат		Оғоз	3 моҳ	6 моҳ	12 моҳ	24 моҳ
1	Тавсиф		Капсулаҳои сахти желатинии ранги сафед. Аз рӯйи намуди зоҳирӣ бояд ба талаботи МД ДД XIV ФР моддаи «Капсулаҳо». Таркиби капсулаҳо – хокаи ранги сабзи дорчинӣ. Мавҷудияти сутунҳои фишурдашуда ё лӯндаҳое иҷозат дода мешавад, ки ҳангоми фишориш пош мехӯранд.				
2	Пошхӯрандагӣ, дақиқа		11±1	12±1	11±2	11±1	12±2
3	Ҳалшавандагӣ, %		97,8±2,0	96,3±1,6	96,2±1,3	97,5±1,7	95,3±1,8
4	Муайянкунии миқдорӣ, %	«Салвифрон, 200 мг ЭХММ»	аз 2,56 % то 2,83%	+	+	+	+
			аз 0,27% то 0,30%	+	+	+	+
		«Салвинорм, 300 мг ЭХММ»	Барои маҷмуи флавоноидҳо бояд аз 3,84 % то 4,24% бошад	+	+	+	+
			аз 0,41% то 0,45% маҷмуи ГКК	+	+	+	+
5	Тозагии микробиологӣ		Миқдори умумии микроорганизмҳои аэробӣ – на зиёда 10^3 ВМҲ дар 1 г; Миқдори умумии занбуруғҳои хамирмоягӣ ва мағорӣ – на зиёда аз 10^2 ВМҲ дар 1 г; Набудани Escherichia coli дар 1 г..				

Эзоҳ. n=6.

Муқаррар карда шуд, ки доруи тайёри капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ» ҳангоми нигоҳдорӣ дар зарфҳои полимерии навъи БП 10 дар тамоми муҳлат коршоямии худро талаф гум накардаанд, зеро тули 24 моҳ (ҷадвали 4.22) капсулаҳо хосиятҳои физико-химиявӣ ва фармако-технологии худро тағйир надоданд. Аз ин лиҳоз муҳлати коршоямии он 2 солро дар ҳарорати на баландтар аз 25^0С ва намии нисбӣ 60%-ро ташкил медиҳад. Ҳамчун борпечи имконпазири ибтидоии бастаҳо аз поливинилхлорид ва алюминии локзадаро истифода бурдан мумкин аст.

Натиҷаи таҳқиқоти гузаронида нишон медиҳанд, ки барои як қатор нишондиҳандаҳои фармакотехнологии дар мушаххасот барои маҳсулоти мобайнӣ ҷорикардашуда, меъёрҳои қатъӣ, назар ба меъёрҳо барои маҳсулоти тайёр, ҳудудҳои қатъӣ дорад, ки ҳамчун унсури ба даст овардани боэътимодӣ буда, раванди технологӣ тибқи талаботи санадҳои меъёрӣ гузаронида мешавад, маҳсулоти мобайнии бадастомада бошад ба нишондиҳандаҳои танзимкунандаи сифат мувофиқат мекунанд ва ҳамин гуна сифати доруи тайёрро дар тӯли коршоямии он кафолат медиҳанд.

Таҳқиқоти гузаронидаи стандартикунонии шакли доруи таҳияшуда дар асоси субстансияи ЭХММ тайёр намудани капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ», инчунин имконоти истеҳсоли маҳсулоти тайёрро аз силсила ба силсила нишон доданд.

БОБИ 6. БАРРАСИИ НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

Дар боби якуми кори диссертатсионӣ чараёни равандҳои технологӣ ҳангоми истеҳсоли шакли дору бо усули гранулятсияи намнок ва бо усули воягирии бевосита ба капсулаҳо таҳлил карда шудааст. Муқаррар карда шудааст, ки таҳияи фарматсевтии капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ таҳқиқи муфассали хосиятҳои фармако-технологӣ ва физико-химиявии ҳам худи субстансияи ибтидоии фаъол ва ҳам омехтаи капсулавиро бо мақсади таҳияи таркиби муносиби маводи доруввориро талаб мекунад, ҷустуҷӯи роҳҳои нав ба навро ҳангоми тарҳрезии технологияи маводи доругӣ, инчунин таҳқиқи имконоти истифодаи равандҳои технологии содаро бо истифодаи моддаҳои ёрирасони дастрас талаб мекунад. Ҳамчунин таҳқиқи имконоти таҷҳизотҳои нави технологиро барои устуворсозии реҷаҳои капсуласозӣ ва стандартикунонии хусусиятҳои сифатии ҳам маҳсулоти мобайнӣ ва ҳам шакли тайёрро талаб мекунад. Таъсири хосиятҳои технологӣ ва физико-химиявии хокаҳо барои интихоби технологияи истеҳсолот муайян карда шуд. Самтҳои таҳияи фарматсевтӣ ҳангоми истифодаи моддаҳои ёрирасони муосир барои ҳосил намудани дастурамалҳои истеҳсоли капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ асоснок карда шуданд.

Дар боби дуюми кори диссертатсионӣ консепсияи умумӣ ва алгоритми усулҳои таҳқиқ бо мақсади таҳияи таркиб ва технологияи капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ оварда шудааст. Консепсияи низоми таъмини сифат дар фарматсия баррасӣ шудааст, ки стратегияи идоракунии хатарҳоро барои сифат бо назардошти таҳияи хоси маводи доругӣ дар асоси АХРД, низоми таҳияи фарматсевтӣ ва таъмини интиқоли технологияро дар бар мегирад. Самти ҳадафии сифати капсулаҳо ва субстансияи ЭХММ бо назардошти дақиқи МД ДД ФР барои шаклҳои сахти маводи доругӣ ва субстансияҳое, ки аз АХРД ба даст оварда шудаанд, пешгӯӣ карда шудааст. Номгӯи МД ДД ФР, усулҳо, тавсияҳо ва талаботҳое оварда шудаанд, ки ҳангоми таҳияи методологияи иҷрои таҳқиқоти таҷрибавӣ ва ҳангоми иҷрои таҷрибаҳо истифода бурда шуданд. Методологияи

тарҳрезишуда ҳалли масъалаҳои зеринро дар бар мегирад:

- ✓ Стандартикунонии гиёҳи мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд (Таҳияи усулҳои таҳлили сифатии МФБ, таҳияи усулҳои таҳлили сифатӣ ва миқдории МФБ);
- ✓ Таҳияи технологияи ҳосил намудани ЭХММ (асосноккунии интихоби экстрагент, асосноккунии интихоби усули экстраксия ва шароитҳои ҳосил намудани экстракти хушк);
- ✓ стандартикунонии субстансияи ЭХММ (таҳияи усулҳои таҳлили сифатӣ, таҳияи усулҳои таҳлили сифатӣ);
- ✓ таҳқиқи фаъолнокии фармакологии ЭХММ ва асосноккунии вояҳо;
- ✓ таҳияи таркиб ва технологияи капсулаҳои сахти желатинӣ бо ЭХММ (таҳқиқи хосиятҳои физико-химиявӣ, фармако-технологии субстансияи ЭХММ, таҳқиқи хосиятҳои физико-химиявӣ, фармако-технологии омехтаи капсулавӣ);
- ✓ стандартикунонии капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ, муайянкунии муҳлати коршоямӣ (таҳияи усулҳои сифатӣ ва таҳлили сифатии капсулаҳо, таҳқиқи устувории капсулаҳо ҳангоми нигоҳдорӣ).

Ҳамчунин, дар боби дуюм маълумотҳо дар бораи объектҳо, асбобҳо, реактивҳо, моддаҳои ёрирасон, усулҳо ва услубҳои таҳқиқот оварда шудаанд, ки моҳият ва хусусияти кори диссертатсионии иҷрошударо инъикос мекунанд.

Дар боби сеюм натиҷаҳои таҳияи усулҳои таҳлилии ошкорсозӣ ва муайянкуниҳои миқдории флавоноидҳо, кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) ва моддаҳои даббоғӣ дар АХРД гиёҳи мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, ифода ёфтаанд. Ошкорсозии МФБ бояд бо истифодаи реаксияҳои рангаи оммавӣ барои флавоноидҳо, кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) ва моддаҳо даббоғӣ гузаронида шавад, ки бо ёрии онҳо мавҷудияти гуруҳҳои мазкур ошкор сохта шудааст. Дар гиёҳи мармараки мускатӣ бо истифодаи хроматографияи тунуккабат ва ду маҷмуи

ҳалкунандаҳои кислотаи руморан муайян карда шудааст: кислотаи атсетат: кислотаи формиат: об: этилатсетат (7:7:18:68) ва этилатсетат: метилэтилкетон: кислотаи формиат: об (50:30:10:10). Усулҳои муайянкунии спектрофотометрии миқдории флавоноидҳо нисбати апигенин, кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) нисбати кислотаи руморан ва моддаҳои даббоғӣ (танинҳо) нисбати пирогаллол тарҳрезӣ шудааст.

Муқаррар карда шудааст, ки қимати миёнаи мавҷудияти маҷмуи флавоноидҳо дар гиёҳи мармараки мускатӣ аз рӯйи бозҳисоб бо апигенин ва ашёи хоми дар ҳаво хушкшуда 0,75±0,06%-ро ташкил медиҳад. Қимати миёнаи мавҷудияти кислотаҳои гидроксоқахвагӣ (гидроксикоричные кислоты) дар гиёҳи мармараки мускатӣ рӯйи бозҳисоб бо кислотаи руморан 0,97±0,09%-ро ташкил дод. Қимати миёнаи мавҷудияти танинҳо дар гиёҳи мармараки мускатӣ рӯйи бозҳисоб бо пирогаллол ва ашёи хоми дар ҳаво хушкшуда 1,40±0,08 %-ро ташкил медиҳад.

Усули экстраксия, экстрагент ва каратнокии экстраксия ҳангоми ба даст овардани маҳсулот аз мармараки мускатӣ, инчунин бузургиҳои мушаххаси техникии ҳосил намудани экстракти хушк асоснок карда шуд. Истифодаи перколятсия ҳамчун усули экстраксия пешниҳод карда шуд, 70% этанол – экстрагент ва каратнокии экстраксия бо таносуби 1:6. Нақшаи технологии ҳосил намудани субстансияи ЭХММ таҳия карда шуд. Ҳамчунин дар боби сеюм натиҷаҳои таҳияи амалиёти стандартикунонии сифати субстансияи ЭХММ оварда шудааст.

Дар боби чорум натиҷаҳои иҷроиши таҳқиқоти скрининги фаъолнокии фармакологии субстансияи ЭХММ оварда шуда, тибқи натиҷаҳои он муқаррар карда шуд, ки ЭХММ ҳангоми воридкунии дохилимеъдавӣ ба каламушҳо дар тӯли 5 рӯз бо вояҳои 100, 200 ва 300 мг/кг таъсири муътадили зиддиилтиҳобӣ ва пешобронӣ мерасонад. Миқдори 300 мг/кг-и ЭХММ таъсири муътадили анксиолитиро нишон дод. Дар хулоса аз маълумотҳои бадастомада дар бораи

таҳияи таркиби капсулаҳо бо вояҳои мухталифи 200 мг ЭХММ барои истифода дар урология ва 300 мг ЭХММ ҳамчун маводи муштараки қалб (кардиологӣ) пешниҳод намудан мумкин аст.

Таҳқиқоти таҷрибавӣ доир ба таҳқиқи хосиятҳои физико-химиявӣ ва фармако-технологии субстансияи ЭХММ иҷро карда шуд ва муқаррар карда шуд, ки ЭХММ хокаи хурдтаҷзияшавандаи аморфӣ бо зарраҳои шакли изодиаметрӣ дар шакли овеза ва порчаҳои он мебошад, субстансия зиччии пошхӯрандагии 0,755±0,03 г/мл дорад, нишондиҳандаи фишорандагӣ 31,79±0,2%. Хосиятҳои намкашӣ (гигроскопӣ)-и субстансияи ЭХММ таҳқиқ шуд ва алоқаи байниҳамдигарии онҳо бо қобилияти пошхӯрии хокаҳо, ҳамчун нишондиҳандаи муҳим ҳангоми иҷрои амалиёти воягирии капсулаҳо муқаррар карда шуд.

Имконияти истифодаи технологияи пуркунии бевоситаи капсулаҳо тавассути таҳлили бодиққати хосиятҳои фармако-технологии омехтаҳои капсулаҳо, ки бо истифода аз моддаҳои ёрирасон барои мақсадҳои гуногуни функсионалӣ (пуркунандаҳо, нармкунандаҳо, моддаҳои зиддисоиш ва моддаҳои намитанзимкунанда) гирифта шудаанд, санҷида шуд. Таҳқиқоти гузаронидашуда самаранокии истифодаи онро тасдиқ намуданд. Ҳосил намудани капсулаҳо бо усули капсуласозии бевосита камхарҷ ва камтар меҳнатталаб аст.

Озмоишҳои гузаронидашудаи нишондиҳандаҳои фармако-технологии (пошхӯрандагӣ, зиччии пошхӯрандагӣ, таркиби ҷузъӣ, намгирӣ) сифати таркиби эҳтимолии омехтаи капсулаҳои бо ЭХММ дар асоси интихоби таркиби ояндадори маводи доругӣ ва технологияи истеҳсолот бо усули воягирии бевосита гузошта шуд.

Таҳияи таркиби доруворихои капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ» бо ёрии истифодаи моддаҳои ёрирасони моногидрати лактоза, натрий кроскармелоза, диоксиди силитсийи коллоидии беоб, талқ ва стеарати магний барои бо усули воягирии бевосита ҳосил намудан – капсуласозӣ ба капсулаҳои сахти желатинии №0. Нақшаи технологии истеҳсоли

капсулаҳо таҳия карда шудааст ва марҳилаҳои муҳими истеҳсолот (баркашидани ашёи хом, ҳосил намудани омехтаҳо барои капсуласозӣ, аз капсулаҳо озод намудан, баркашидану борпечкунӣ)-и капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ дар шароитҳои истеҳсолот муайян карда шуданд.

Раванди интиқоли технология тарҳрезӣ карда шуд, ки мумкин аст аз ҷониби корхонаҳои фарматсевтӣ ҳангоми ташкили истеҳсоли силсилавии саноатии капсулаҳо дар асоси субстансияи ЭХММ истифода бурда шавад.

Таҳқиқи нишондиҳандаҳои фармако-технологии капсулаҳо ва маҳз якҷинсагии таркиби моддаҳои фаъол дар воҳиди маводи дорувории воягиршуда, массаи миёнаи таркиби капсулаҳо, якҷинсагии таркиботи капсулаҳо, инчунин пошхӯрандагии капсулаҳо ва ҳалшавии онҳо гузаронида шуд. Натиҷаҳои таҳқиқоти таҷрибавӣ ҳангоми таҳияи усулҳои назорати сифат барои маводи дорувории «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ», инчунин мушаххасоти дору ва мушаххасот ба маҳсулоти мувофиқи мобайнӣ истифода бурда шуданд.

Массаи миёнаи таркиби капсулаҳо аз 551 мг то 609 мг (580 мг ± 5 %)-ро ташкил медиҳад. Таркиби МФБ дар як капсулаи «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» нисбати маҷмуи флавоноидҳо бояд аз 2,56 % то 2,83%, рӯйи бозҳисоб бо апигенин ва аз 0,27% то 0,30%, маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) рӯйи бозҳисоб бо кислотаи румран нисбати массаи миёнаи таркиби капсулаҳо бошад. Таркиби МФБ дар як капсулаи «Салвинорм, 300 мг ЭХММ», нисбати маҷмуи флавоноидҳо бояд аз 3,84 % то 4,24%, рӯйи бозҳисоб бо апигенин ва аз 0,41% то 0,45% маҷмуи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ (гидроксикоричные кислоты) рӯйи бозҳисоб бо кислотаи руморан нисбати массаи миёнаи таркиби капсулаҳо бошад.

Таҳқиқоти таҷрибавӣ доир ба таҳқиқи устувории капсулҳо дар асоси субстансияи ЭХММ иҷро карда шуданд ва шароитҳои нигоҳдорӣ (бастаҳои полимерии навъи БП 10 ё бастаҳои лавҳагии поливинилхлоридӣ ва лавҳаҳои

алюминии локзадагӣ дар ҳарорати на зиёда аз 25^{0}С) муайян карда шуд ва муҳлати коршоямии маводи доругӣ 2 сол муқаррар карда шуд.

Ҳамин тариқ, маҷмуи таҳқиқоти гузаронидашуда доир ба таҳияи фарматсевтии капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси субстансияи ЭХММ, ки дар Тоҷикистон мерӯянд, имкон медиҳад барои истифода дар тибби таҷрибавӣ маводи доруворие пешниҳод карда шавад, ки ба стандартҳои сифат ҷавобгӯ бошад.

Хулоса

1. Таҳлили равандҳои технологии мавҷуда дар истеҳсоли шаклҳои сахти дору, аз ҷумла технологияи капсуласозии мустақим ва гранулятсияи пешакӣ, инчунин номгӯи моддаҳои ёрирасони истифодашаванда таҳлил карда шуд. Истифодаи капсулаҳои сахти желатинӣ ҳамчун шакли дору аз ҷиҳати назариявӣ асоснок карда шудааст. Консепсияи иҷрои таҳқиқоти илмӣ оид ба таҳияи фармасевтии капсулаҳо аз рӯйи субстансияи ЭХММ таҳия гардид [1-М, 2-М, 10 -М, 11-М].

2. Методикаҳои муайянкунии миқдори флавоноидҳо, кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ ва моддаҳои даббоғӣ (танинҳо) дар таркиби ЭХММ таҳия карда шуд. Технологияи ҳосил намудани ЭХММ бо усули перколятсия, бо истифодаи этаноли 70% ҳамчун экстрагент, ва таносуби ашёи хом ва экстрагент 1:6 асоснок карда шуд. Нақшаи технологии ҳосил намудани субстансияи ЭХММ ва усулҳои таҳлили он тибқи талаботи ДД XIV ФР таҳия карда шуд [2-М, 9-М].

3. Скрининги фаъолнокии фармакологии субстансияи ЭХММ гузаронида шуда, муқаррар карда шуд, ки ЭХММ ҳангоми воридкунии дохилимеъдавӣ ба каламӯшҳо тули 5 рӯз бо вояҳои 100, 200 ва 300 мг/кг таъсири фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ ва пешобронӣ зоҳир мекунад. Вояи 300 мг/кг ЭХММ таъсири муътадили анксиолитиро нишон дод [5-М, 7-М, 8-М, 13-М, 14-М,15-М, 16-М, 17-М, 18-М].

4. Маҷмӯи таҳқиқоти таҷрибавӣ доир ба таҳияи таркиб ва технологияи капсулаҳои сахти желатинӣ дар асоси субстансияи ЭХММ иҷро карда шуд. Таркиби капсулаҳо таҳти номи шартии «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ»-и дорои моддаҳои ёрирасони лактозаи моногидрат, натрий крокармелоза, дуоксиди силитсии беоб, талк ва стеарати магний бо воягирии капсулаҳои сахти желатинӣ №0 таҳия карда шуд. Массаи миёнаи таркиби капсулаҳо аз 551 мг то 609 мг (580 мг ± 5 %)-ро ташкил медиҳад. Миқдори МФБ дар як капсулаи «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» бояд аз рӯйи маҷмӯи флавоноидҳо аз 2,56 % то 2,83%, аз рӯйи бозҳисоб бо апигенин; аз

0,27% то 0,30% маҷмӯи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ, аз рӯйи бозҳисоб бо кислотаи руморан ба ҳисоби массаи миёнаи мебошад. Миқдори МФБ дар як капсулаи «Салвинорм, 300 мг-ии ЭХММ», аз рӯйи маҷмӯи флавоноидҳо бояд аз 3,84% то 4,24%, аз рӯйи апигенин аз 0,41% то 0,45%, маҷмӯи кислотаҳои гидроксоқаҳвагӣ аз рӯйи кислотаи руморан нисбати массаи миёнаи таркиби капсулаҳо бошад. Амалиёт доир ба интиқоли технология дар истеҳсолоти саноатии капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг-и ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг-и ЭХММ» таҳия карда шуд [2-М, 5-М].

5. Санадҳои технологӣ ва меъёрию таҳлилӣ (регламенти лаборатори барои капсулаҳои «Салвифрон, 200 мг ЭХММ» ва «Салвинорм, 300 мг ЭХММ» ва лоиҳаи ДДМ барои ЭХММ таҳия карда шуд. Нишондиҳандаҳои массаи миёнаи капсулаҳо, пошхӯрандагии капсулаҳо, якҷинсагии воҳидҳои воягиршуда ва ҳалшавии капсулаҳоро муайян намудем. Муҳлати нигоҳдорӣ дар ҳарорати 25^0 ва намии нисбии 60% ба муддати 2 сол муқаррар карда шуд [3-М, 6-М, 9-М, 12-М].

ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

Шаклҳои доругии капсула дар асоси экстракти хушки мармараки мускатӣ «Салвифрон» (200 мг ЭХММ) ва «Салвинорм» (300 мг ЭХММ) – метавонанд ба мақоми салоҳиятдори ҶТ барои бақайдгирии расмӣ пешниҳод шаванд. Технологияи таҳияшудаи ЭХММ ва истеҳсоли капсулаҳо дар асоси он метавонанд дар саноати фарматсевтӣ, махсусан дар соҳаи истеҳсоли фитопрепаратҳо татбиқ шаванд.

Усулҳои таҳлилии пешниҳодшуда барои истифода дар таҷрибаҳои лабораторӣ бо мақсади ошкоркунӣ ва муайянкунии миқдории МФБ ҳам дар ашёи хоми растанигии гиёҳи мармараки мускатӣ ва ҳам шаклҳои тайёри доругӣ дар асоси он истифода шуда метавонанд.

РӮЙХАТИ АДАБИЁТҲО

1. Азарова, О. В. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия [Текст] / О. В. Азарова, Л. П. Галактионова // Химия растительного сырья. – 2012. – № 4. – С. 61–78.
2. Аксельруд, Г. А. Экстрагирование (система твердое тело – жидкость) [Текст] / Г. А. Аксельруд, В. М. Лысянский. – Ленинград : Химия, 1974. – 256 с.
3. Анализ ассортимента российского рынка лекарственных растительных препаратов седативного действия [Текст] / М. Г. Токарева, Ю. Э. Прожогина, Е. И. Каленикова, М. А. Джавахян // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – № 23 (8). – С. 19–25.
4. Анализ ассортимента российского рынка лекарственных растительных препаратов седативного действия [Текст] / М. Г. Токарева, Ю. Э. Прожогина, Е. И. Каленикова, М. А. Джавахян // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 4–19.
5. Анатомическое строение ассимиляционного аппарата шалфея мускатного (Salvia scrlareae L.), произрастающего в Таджикистане [Текст] / С. М. Мусозода [и др.] // Наука и инновация. – 2019. – № 4. – С. 134–140.
6. Аутлов, С. А. Микрокристаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения (обзор) [Текст] / С. А. Аутлов, Н. Г. Базарнова, Е. Ю. Кушнир // Химия растительного сырья. – 2013. – № 3. – С. 33–41.
7. Аъзамова, Г. А. Некоторые исследования в области разработки технологии таблеток из сухого экстракта [Текст] / Г. А. Аъзамова // The best innovator in science-2022. – Ташкент, 2022. – С. 368–377.
8. Бабаева, М. В. Разработка технологии и стандартизация экстрактов сборов сухих для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей [Текст]: автореф. дис. … канд. фармацевт. наук : 14.04.01 / М. В. Бабаева. – Пермь, 2012. – 20 с.
9. Байкова, Е. В. Род шалфей: морфология, эволюция, перспективы интродукции [Текст]. – Новосибирск : Наука, 2006. – 248 с.

10. Белокуров, С. С. Выбор метода экстрагирования для получения извлечений из семян пажитника сенного с высоким содержанием биологически активных веществ [Текст] / С. С. Белокуров, Е. В. Флисюк, И. Е. Смехова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 35–39.
11. Беляков, К. В. Методические подходы к определению биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье спектрофотометрическим методом [Текст]. – Москва, 2004. – 186 с.
12. Биоразнообразие и ресурсы дикорастущих лекарственных растений в некоторых районах центрального Таджикистана [Текст] : автореф. дис. … д-ра биол. наук / Д. С. Саттаров. – Новосибирск, 2019. – 36 с.
13. Биофармацевтические исследования таблеток «Ниме-S» методом in vitro [Текст] / Н. Б. Илхамова, Х. К. Джалилов // Фармацевтический вестник Ўзбекистона. – 2016. – № 2. – С. 26–28.
14. Большой энциклопедический словарь лекарственных растений [Текст] / Г. П. Яковлев [и др.]. – 3-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. – 759 с.
15. Босенко, Л. Г. Совершенствование методики количественного определения флавоноидов методом спектрофотометрии в кукурузы столбиках с рыльцами [Текст] / Л. Г. Босенко, Л. Г. Дворникова, В. Ф. Турецкова // Актуальные проблемы фармакологии и фармации : сб. науч. и метод. работ преподавателей, молодых ученых и студентов фармацевт. ф-та АГМУ. – Барнаул, 2010. – Вып. VII. – С. 31–37.
16. Бурчинский, С. Г. Тревожно-депрессивные расстройства при неврозах и проблема выбора лекарственного средства [Текст] / С. Г. Бурчинский // Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. – 2016. – № 2–1. – С. 40–44.
17. Валідація методики кількісного визначення суми флавоноїдів у плодах моркви дикої [Текст] / М. Б. Чубка // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 1 (27). – С. 18–22.

18. Вивчення вологопоглинання модельних сумішей з цеолітом природним [Текст] / В. Д. Рибачук // Вісник фармації. – 2011. – № 2. – С. 15–17.
19. Все виды грануляции [Текст] // Фармацевтическая отрасль. – 2019. – № 3 (74).
20. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул [Текст] / К. В. Алексеев [и др.] // Фармация. – 2009. – № 5. – С. 31–36.
21. Выбор вспомогательных веществ при разработке капсул с сухим экстрактом шишек хмеля [Текст] / А. Т. Мурад, Е. А. Рубан, С. А. Малиновская // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – Кн. 24, вип. 5. – С. 158–162.
22. Георгиевский, В. П. Физико–химические и аналитические характеристики флавоноидных соединений [Текст] / В. П. Георгиевский, А. И. Рыбаченко, А. Л. Козаков. – Ростов : Изд-во Ростовского ун-та, 1988. – 131 с.
23. Георгиевский, В. П. Физико-химические методы анализа биологически активных веществ растительного происхождения [Текст] / В. П. Георгиевский, Н. А. Казаринов, М. О. Каррыев. – Ашхабад : Илым, 1976. – 240 с.
24. Государственная фармакопея XIII. FC.2.5.0051.15. Salviae officinalis folia [Текст]. – Киев, 2014. – Вып. 2. – С. 254.
25. Государственная фармакопея Российской Федерации : в 4 т. [Текст]. – Москва, 2018. – XIV изд.
26. Гудзь, Н. І. Шавлія лікарська (Salvia officinalis L.): перспективи використання сировини як джерела рослинних препаратів антиоксидантної та антимікробної дії [Текст] / Н. І. Гудзь, М. І. Шанайда, Р. Є. Дармограй // Вестник фармации. – 2020. – № 2 (100). – С. 11–19.
27. Дворникова, Л. Г. Фитохимическое изучение кукурузы столбиков с рыльцами и создание на их основе препаратов гепатопротекторного действия [Текст] : автореф. дис. … канд. фарм. наук : 14.04.01, 14.04.02 / Л. Г. Дворникова. – Пермь, 2013. – 26 с.
28. Демина, Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как

инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы [Текст] / Н. Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – Т. 2, № 19. – С. 56–60.

29. Демина, Н. Б. Разработка технологии производства капсульных форм лекарственных препаратов [Текст] / Н. Б. Демина, М. С. Демина // Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации / под ред. С. Н. Быковского [и др.]. – Москва : Изд-во «Перо», 2015. – С. 196–236.
30. Державна Фармакопея України : в 3 т. [Текст]. 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
31. Державна Фармакопея України : в 3 т. [Текст]. 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
32. Державна Фармакопея України: в 3 т. [Текст] / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
33. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini.
34. Директива Совета ЕС о сближении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС) [Текст] // Надлежащая производственная практика лекарственных средств / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – Киев : Морион, 1999. – С. 508–545.
35. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. [Текст] / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
36. Допоміжні речовини в технології ліків; вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб.

[Текст] / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
37. Дослідження ізопреноїдного складу та антимікробної активності густого екстракту листя шавлії лікарської [Текст] / О. М. Кошовий та ін. // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 26–29.
38. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году [Текст] : статистические материалы. – Москва, 2018. – Т. 3. – 160 с.
39. Идентификация и определение биологически активных веществ шалфея лекарственного Salvia officinalis L., полученных в условиях субкритической экстракции [Текст] / Л. П. Рябоконь [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2020. – № 1. – С. 22–30.
40. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции пирозалина гидрохлорида [Текст] / О. Р. Рахимова [и др.] // Universum: технические науки. – 2021. – № 9 (90). – С. 53–60.
41. Изучения влагосорбционных свойств капсульных масс на основе фитоэкстрактов [Текст] / Е. Р. Середа, Т. Н. Зубченко // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2019 : материалы сб. тез. докладов LXXIII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – Минск : БГМУ, 2019. – С. 1551.
42. Исследование влияния некоторых факторов на процесс экстракции биологически активных веществ из сбора "Уролексан-Ф" [Текст] / С. Т. Шарипова, О. Р. Рахимова, Д. Н. Жабборова // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15–16 квіт. 2021 р. – Харків : НФаУ, 2021. – С. 127–129.
43. Исследование кристаллической структуры лекарственных веществ в твердых лекарственных формах [Текст] / В. А. Рыбчук, Р. Н. Приходько, М. В. Штейнгарт // Актуальные проблемы естественных наук : материалы Междунар. заочной науч.-практ. конф. – Тамбов : Изд-во ТРОО «Бизнес - Наука - Общество», 2014. – С. 14–19.

44. Исследование технологических свойств таблеточных масс и таблеток ресвератрола [Текст] / М. С. Сокуренко [и др.] // Вестник фармации. – 2019. – № 2 (84). – С. 69–73.
45. Ідентифікація та кількісне визначення флавоноїдів комплексного густого екстракту трави звіробою та квіток нагідок [Текст] / Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк, Л. В. Вронська // Фармацевтичний журнал. – 2017. – № 3–4. – С. 71–79.
46. Казаков, В. Ю. Планирование и организация эксперимента [Текст] / В. Ю. Казаков. – Томск : Изд-во ТПУ, 2009. – 127 с.
47. Каибова, С. Р. Перспективы использования видов семейства Lamiaceae флоры Дагестана в медицине [Текст] / С. Р. Каибова, Ж. В. Дайронас, И. Н. Зилфикаров // Человек и лекарство : сб. материалов 24-го Нац. конгр. – Москва : Видокс, 2017. – С. 142.
48. Ким, В. Э. Фармакотехнологическое исследование и обоснование состава фитокомпозиции седативного действия для разработки на ее основе лекарственного препарата [Текст] : автореф. дис. … канд. фарм. наук : 14.04 / В. Э. Ким. – Пятигорск, 2015. – 136 с.
49. Ковалёв, В. Н. Практикум по фармакогнозии : учеб. пособие для студентов вузов [Текст] / В. Н. Ковалёв, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко. – Харьков : Изд-во НФаУ ; Золотые страницы, 2003. – 512 с.
50. Ковалёва, Н. А. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в листьях облепихи крушиновидной методом спектрофотометрии [Текст] / Н. А. Ковалёва, О. В. Тринеева, И. В. Чувикова, А. И. Сливкин // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – № 13 (2). – С. 216–226.
51. Количественное определение суммы флавоноидов в надземной части и настойке Iris lactea (Iridaceae) [Текст] / Е. Ю. Загорулько, М. Г. Ожигова, И. И. Чемесова, В. Г. Лужанин // Химия растительного сырья. – 2018. – № 2. – С. 325–335.

52. Конакова, А. В. Преимущество капсул из растительного сырья [Текст] / А. В. Конакова, К. А. Кушакова // Аллея науки. – 2019. – Т. 1, № 9 (36). – С. 223–225.
53. Коновалов, Д. А. Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве пиретрума девичьего и её валидация [Текст] / Д. А. Коновалов, Д. С. Коновалов // Фармация. – 2012. – № 16 (135), вып. 19. – С. 156–159.
54. Коржавых, Э. А. Номенклатура лекарственных форм : справ. пособие [Текст] / Э. А. Коржавых. – Москва, 2004. – С. 126.
55. Корочинский, А. В. Технологическая разработка иммобилизованных лекарственных форм с биоспорином и их исследование [Текст] : автореф. дис. … канд. фарм. наук : 14.04.01 / А. В. Корочинский. – Пятигорск, 2014. – 24 с.
56. Краснюк, И. И. Фармацевтическая технология: технология лекарственных форм : учебник [Текст] / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Е. Т. Чижова ; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – Москва : Изд-кий центр «Академия», 2004. – 326 с.
57. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2001. – 320 с.
58. Левая, Я. К. Химический состав и фармакологическая активность некоторых видов шалфея [Текст] / Я. К. Левая, Г. А. Атажанова // Евразийское научное общество. – 2020. – № 2–1. – С. 75–78.
59. Макарова, О. Г. Разработка технологии и стандартизация капсул «Экорсин форте» и гастроретентивных таблеток с экстрактом коры осины сухим [Текст] : автореф. дис. … канд. фармацевт. наук : 14.04.01 / О. Г. Макарова. – Пермь, 2013. – 26 с.
60. Машутин, А. Б. Разработка состава и методов стандартизации капсул индапамида [Текст] / А. Б. Машутин, Е. В. Блынская, С. Н. Суслина, К. В. Алексеев // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер.:

Медицина. – 2008. – № 3. – С. 26–30.

61. Методика количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого Quercus robur L. [Текст] / Н. А. Рябов, В. М. Рыжов, В. А. Куркин // Фармация и фармакология. – 2021. – № 9 (5). – С. 356–366.
62. Микроскопическое исследование листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане [Текст] / С. М. Мусозода [и др.] // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. – Харків : НФаУ, 2019. – Вип. 6. – С. 351–352.
63. Милованова, Л. Н. Технология изготовления лекарственных форм [Текст] / Л. Н. Милованова. – Ростов-на-Дону : Медицина, 2002. – 273 с.
64. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [Текст] / А. Н. Миронов. – Москва : ГрифиК, 2012. – 222 с.
65. Могилюк, В. Твердые лекарственные формы: капсулы [Текст] / В. Могилюк // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 3 (50). – С. 32–37.
66. Молохова, Е. И. Влияние технологических параметров вспомогательных веществ на качество порошков с бифидобактериями [Текст] / Е. И. Молохова, Л. Г. Григорян // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 4. – С. 357–359.
67. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах [Текст]. – Всемирная организация здравоохранения, 2010. – 454 с.
68. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства : руководство по качеству [Текст] / ред. Н. А. Ляпунов [и др.]. – Киев : Морион, 2001. – 472 с.
69. Настанова 42-3.2:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності [Текст] / ред. В. Георгієвський. – Київ : МОЗ України, 2004. – 38 с.
70. Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична

розробка (ICH Q8) (видання офіційне) [Текст] / М. Ляпунов [и др.]. – Київ : МОЗ України, 2011. – 42 с.

71. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.6:2004. Лікарські засоби. Допоміжні речовини [Текст] / М. Ляпунов [и др.]. – Київ : МОЗ України, 2004. – 12 с.
72. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика (видання офіційне) [Текст] / М. Ляпунов [и др.]. – Київ : МОЗ України, 2016. – 315 с.
73. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) [Текст] / М. Ляпунов [и др.]. – Київ : МОЗ України, 2011. – 30 с.
74. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.8:2016. Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини (видання офіційне) [Текст] / О. Безугла [и др.]. – Київ : МОЗ України, 2016. – 14 с.
75. Науково практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [Текст] / Ю. М. Кожем’якін [и др.]. – Київ : Авіцена, 2002. – 156 с.
76. Никитюк, В. Г. История, преимущества и современная классификация желатиновых капсул [Текст] / В. Г. Никитюк, Н. А. Шемет // Провизор. – 1999. – № 2. – С. 32–34.
77. Никитюк, В. Г. Надлежащая документация фармацевтической компании – систематизация, структурирование, управление и оценка [Текст] / В. Г. Никитюк, Т. Н. Шакина // Фармацевтическая отрасль. Промышленное обозрение. – 2016. – № 2 (55). – С. 78–83.
78. Никитюк, В. Г. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора композиций желатиновых масс и наполнителей [Текст] / В. Г. Никитюк, Н. А. Шемет // Провизор. – 1999. – № 4. – С. 22–24.
79. Никитюк, В. Г. Фармацевтическая разработка в рамках правил GMP – сочетание этапов фармразработки и положений PQS [Текст] / В. Г.

Никитюк, Е. С. Шакин, Т. Г. Ярных // Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку : матеріали доп. IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 3 листоп. 2015 р. – Харків, 2015. – С. 205–208.

80. Ніженковська, І. В. Шавлія лікарська – сучасні аспекти застосування (Огляд літератури) [Текст] / І. В. Ніженковська // Фітотерапія. Часопис. – 2014. – № 2. – С. 58–61.
81. Обладнання технологічних процесів фармацевтичних та біотехнологічних виробництв : навч. посіб. [Текст] / М. В. Стасевич [и др.] ; за ред. В. П. Новікова. – Вінниця : Нова Книга, 2012. – 408 с.
82. Особенности химического состава видов рода Salvia L. [Текст] / В. С. Доля [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 3 (13). – С. 083–085.
83. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів [Текст] / Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк, Н. І. Гудзь // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 4. – С. 77–82.
84. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии [Текст] / Т. В. Самбукова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – № 15 (2). – С. 56–63.
85. Перспективы создания сухих экстрактов [Текст] / И. А. Самылина [и др.] // Фармация. – 2006. – № 2. – С. 43–46.
86. Представители семейства Lamiaceae Lindl. как источники лекарственного растительного сырья для получения нейротропных средств (обзор) [Текст] / Е. В. Звездина [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, вып. 1. – С. 4–28.
87. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Карманное пособие по оценке и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2007. – 22 с.
88. Разработка растительного средства «Панкреафит», обладающего антиоксидантным и панкреозащитным действием [Текст] / И. Г. Николаева [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2011. – Vol. 1–2 (77). – С. 159–164.

89. Разработка состава и технологии капсул, содержащих винограда культурного листьев красных экстракт сухой [Текст] / Т. В. Качалина [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – № 23 (8). – С. 19–25.
90. Разработка способа получения сухого экстракта [Текст] / Е. Д. Югдурова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 46 (5). – С. 52–54.
91. Разработка твердых лекарственных форм на основе сухого экстракта «Уролексан-Ф» [Текст] / С. Т. Шарипова [и др.] // Universum: технические науки. – 2022. – № 5 (98). – С. 17–23.
92. Разработка технологии жидкого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане [Текст] / К. С. Махсудов [и др.] // Наука и инновация. – 2021. – № 1. – С. 44–50.
93. Разработка технологии и биофармацевтическое исследование мази на основе густого экстракта шалфея мускатного [Текст] / С. М. Мусозода [и др.] // Наука и инновация. – 2020. – № 1. – С. 55–60.
94. Разработка технологии получения жидкого экстракта листьев шалфея мускатного (Salvia sclarea), произрастающего в Таджикистане [Текст] / К. С. Махсудов [и др.] // Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів : зб. наук. пр. – Харків : Вид-во НФаУ, 2020. – С. 98–100.
95. Разработка технологии получения сухого экстракта Padus Grayanae Махлт [Текст] / И. З. Исмаилов // Наука, техника и образование (Москва). – 2016. – № 110 (28). – С. 100–102.
96. Руководство МЗУ 42-3.3:2004. Руководство по качеству. Лекарственные средства. Испытания стабильности [Текст] / В. Георгиевский [и др.]. – Киев : МЗ Украины, 2004. – 60 с.
97. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 [Текст] / под ред. А. Н. Миронова [и др.]. – Москва : Гриф и К, 2013. – 944 с.
98. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых

фармакологических веществ [Текст] / под ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ОАО Издательство «Медицина», 2015. – 832 с.
99. Сульдин, А. С. Создание твердых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия [Текст] : автореф. дис. … канд. фармацевт. наук: 14.04.01 / А. С. Сульдин. – Пермь, 2015. – 172 с.
100. Теоретические основы фармацевтической технологии : учеб. пособ. для студ. [Текст] / В. И. Чуешов [и др.]. – 3-е изд. – Харьков : НФаУ, 2007. – 176 с.
101. Технологии повышения стабильности полифенольных соединений в лекарственных препаратах [Текст] / Н. Л. Соловьёва, М. С. Сокуренко // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 4 (17). – С. 82–91.
102. Технологические аспекты разработки капсул с анмарином для лечения системных микозов [Текст] / О. А. Семкина, С. П. Комкова, М. А. Джавахян // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 1. – С. 216–221.
103. Тюляев, А. И. Разработка капсулированных лекарственных форм на основе микрокристаллической целлюлозы и методов их стандартизации [Текст] : автореф. канд. фармацевт. наук / А. И. Тюляев. – Москва, 2004. – 143 с.
104. Фармакогностические и фармакологические аспекты создания новых седативных препаратов на основе лекарственного растительного сырья [Текст] / М. Г. Токарева, Ю. Э. Прожогина, Е. И. Каленикова, М. А. Джавахян // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 3–9.
105. Фармакологический скрининг при разработке фармацевтических композиций из лекарственного растительного сырья [Текст] / В. П. Панин [и др.] // Достижения современной фармакологической науки : материалы Всерос. науч. конф. молодых ученых, г. Рязань, 08–10 нояб. 2018 г. – Рязань, 2018. – С. 84–85.

106. Фармацевтическая опека: симптоматическое лечение тревожных состояний [Текст] / И. А. Зупанец, Н. В. Бездетко // Провизор. – 2002. – № 24. – С. 35.
107. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации : науч.-практ. рук. для фармац. отрасли [Текст] / под ред. С. Н. Быковского [и др.]. – Москва : Изд-во «Перо», 2015. – 472 с.
108. Фитотерапия тревожных расстройств [Текст] / Я. Г. Разуваева, Д. В. Харжеев, Д. Э. Гармаев // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2015. – № 12. – С. 91–95.
109. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики [Текст] / Я. Ф. Зверев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Вып. 2. – С. 4–11.
110. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина [Текст] / Ю. С. Тараховский, Ю. А. Ким, Б. С. Абдрасилов, Е. Н. Музафаров. – Пущино : Synchrobook, 2013. – 310 с.
111. Чухно, Т. Большая энциклопедия лекарственных растений [Текст] / Т. Чухно. – Москва : Эксмо, 2007. – 1024 с.
112. Шаблакова, А. С. Исследования по разработке и стандартизации твердых лекарственных форм противовирусного препарата триазавирина [Текст] : автореф. дис. канд. фармац. наук : 14.04.01 / А. С. Шаблакова. – Пермь, 2013. – 25 с.
113. Эколого-ботанические и фитохимические исследования представителей семейства Lamiaceae в рамках проведения комплексного мониторинга перспективных ресурсных видов флоры Северного Кавказа [Текст] / Ф. К. Серебряная // Флора и заповедное дело на Кавказе: история и современное состояние изученности : материалы Междунар. конф., г. Пятигорск, 22–25 мая 2019 г. – Пятигорск, 2019. – С. 76–84.
114. Юрьева, И. Н. Изучение влияния технологических факторов на показатели качества таблеток и капсул лекарственного препарата «Флуоксетин» [Текст] / И. Н. Юрьева // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т.

XXXIII, № 1. – С. 59–65.
115. A critical evaluation on the reliability of two aluminum chloride chelation methods for quantification of flavonoids [Text] / D. Mammen, D. Mammen // Food Chemistry. – 2012. – Vol. 135. – P. 1365–1368.
116. Annex 2. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products [Text]. – World Health Organization, Technical Report Series. – 2009, No. 953. – 130 p.
117. Anticancer Drug Targets of Salvia Phytometabolites: Chemistry, Biology and Omics [Text] / D. C. Hao, G. B. Esmaeilizadeh, P. G. Xiao // Current drug targets. – 2018. – Vol. 19, No. 1. – P. 1–20
118. Antioxidant activity of leaves of Salvia species in enzyme-dependent and enzyme-independent systems of lipid peroxidation and their phenolic constituents [Text] / I. Zupkó [et al.] // Planta Med. – 2001. – Vol. 67, No. 4. – P. 366–368.
119. Antioxidant Phenolic Compounds in Salvia officinalis L. and Salvia sclarea [Text] / I. Jasicka-Misiak, A. Poliwoda, M. Petecka, P. Wieczorek // Ecological Chemistry and Engineering S. – 2018. – Vol. 25, No. 1. – P. 133–142.
120. Cardioactive and antibacterial terpenoids from some Salvia species [Text] / A. Ulubelen // Phytochemistry. – 2003. – Vol. 64, No. 2. – P. 395–399.
121. Cardioactive diterpenoids from the roots of Salvia amplexicaulis [Text] / U. Kolak, S. Ari, H. Birman, S. Hasançebi, A. Ulubelen // Planta medica. – 2001. – Vol. 67, No. 8. – P. 761–763.
122. Comparative Antioxidant, Anti-Acetylcholinesterase and Anti-α-Glucosidase Activities of Mediterranean Salvia Species [Text] / M. Mervić [et al.] // Plants (Basel). – 2022. – Vol. 11, No. 5. – P. 625.
123. Comparative Study on Tannins, Flavonoids, Terpenes and Mineral Elements of some Salvia Species [Text] / K. Szentmihályi // Acta Horticulturae. – 2004. – Vol. 629. – P. 463–470.
124. Comparison of spectrophotometric methods of total flavonoid assay based on complex formation with aluminum chloride as applied to multicomponent herbal

drug angionorm [Text] / P. Struchkov [et al.] // J Pharm Negative Results. – 2018. – Vol. 9, No. 1.

125. Differential Spectrophotometry: Application for Quantification of Flavonoids in Herbal Drugs and Nutraceuticals [Text] / R. Lysiuk, N. Hudz // Int J Trends Food Nutr. – 2017. – Vol. 1. – P. e102.
126. 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 [Text]. – Official Journal of the European Union. – 2010. – No. L276. – P. 33–79.
127. Encyclopedia of pharmaceutical technology [Text] / ed. by J. Swarbrick. – 3rd ed. – New York : Informa Healthcare USA, Inc., 2007. – 4372 p.
128. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology [Text] / J. Swarbrick. – 3rd ed. – New York, London : Informa Healthcare, 2007. – P. 3159–3176.
129. Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of Chinese Salvia species: A review [Text] / J. Xu [et al.] // Journal of ethnopharmacology. – 2018. – Vol. 225. – P. 18–30.
130. EudraLex. The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4: EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use. Annex 15: Qualification and validation [Text]. – European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Brussels, 2015. – 16 p.
131. EudraLex. The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4: EU guidelines to Good Manufacturing Practice medicinal products for human and veterinary use (current GMP EU) [Text]. – European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Brussels, 2017. – 16 p.
132. EudraLex. The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 2B: Notice to applicants. Medicinal products for human use. Common Technical Document [Text]. – European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Brussels, 2008. – 18 p.
133. EudraLex. The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4: EU guidelines to Good Manufacturing Practice medicinal products for human

and veterinary use (current GMP EU), 2016 [Text]. – European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Brussels, 2016. – 16 p.

134. EudraLex. The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4: EU guidelines to Good Manufacturing Practice medicinal products for human and veterinary use. Chapter 1: Pharmaceutical Quality System, 2013 [Text]. – European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Brussels, 2013. – 8 p.
135. Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for Flavonoid Content Assay [Text] / A. Pękal, K. Pyrzynska // Food Anal. Methods. – 2014. – Vol. 7. – P. 1776–1782.
136. Evaluation of bioactive properties and phenolic compounds in different extracts prepared from Salvia officinalis L. [Text] / N. Martins [et al.] // Food Chem. – 2015. – Vol. 170. – P. 378–385.
137. Evaluation of the Diuretic Activity of the Aqueous and 80% Methanol Extracts of Ficus sur Forssk (Moraceae) Leaves in Saline-loaded Rats [Text] / M. Ayele [et al.] // Journal of experimental pharmacology. – 2020. – Vol. 12. – P. 619–627.
138. Extraction and Analysis of Polyphenols: Recent trends [Text] / C. M. Ajila [et al.] // Critical Reviews in Biotechnology. – 2010. – Vol. 31, No. 3. – P. 227–249.
139. Growth and chemical profile of clary sage (Salvia sclarea) in response to algae and banana peel extracts [Text] / A. E. El-Gohary [et al.] // Bulletin of the National Research Centre. – 2020. – Vol. 44, No. 190.
140. Guidelines of 19 March 2015 on the formalized risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use. 2015/C 95/02 [Text]. – Official Journal of the European Union, 2015. – 4 p.
141. Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing [Text]. – World Health Organization, Technical Report Series. – 2011, Annex 7, No. 961. – P. 285–309.

142. Handbook of Pharmaceutical Excipients [Text] / eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. – 8th ed. – London : American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. – 1216 p.
143. Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10 [Text]. – ICH, 2008, June 04. – 17 p.
144. Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9 [Text]. – ICH, 2005, Nov. 09. – 19 p.
145. Identification of Flavones in Sixteen Compositae Species [Text] / M. Kaneta, H. Hikichi, S. Endo, N. Sugiyama // Agricultural and Biological Chemistry. – 1978. – Vol. 42, No. 2. – P. 475–477.
146. In Vivo Diuretic Activity of Hydromethanolic Extract and Solvent Fractions of the Root Bark of Clerodendrum myricoides Hochst (Lamiaceae) [Text] / G. G. Welu [et al.] // Evidence-based complementary and alternative medicine. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1718708.
147. ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide: Oral Solid Dosage Forms. Vol. 2 [Text]. – 1st ed. – Tampa (Florida) : International Society for Pharmaceutical Engineering, 1998. – 92 p.
148. ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer (Second Edition) [Text]. – Tampa (Florida) : International Society for Pharmaceutical Engineering, 2014. – 84 p.
149. Medical biostatistics [Text] / A. Indrayan, K. R. Malhotra. – 4th ed. – Boca Raton : CRC Press, 2018. – 685 p.
150. Neuropharmacological and antidiarrhoeal activity of ethanolic extract of Salvia hypoleuca in rat [Text] / N. Javdan, J. Estakhr // Pharmacology online. – 2011. – Vol. 2. – P. 905–910.
151. Part I: Note for guidance on pharmaceutical development (ICH Topic Q8 (R2) Pharmaceutical Development) : Part II: Annex to note for guidance on pharmaceutical development (ICH Topic Q8 Annex Pharmaceutical Development) [Text]. – EMEA/CHMP/167068/2004, June 2009.
152. Pharmaceutical Capsules [Text] / Fr. Podczeck, Br. E. Jones. – 2nd ed. –

London : Pharmaceutical Press, 2004. – 272 p.
153. Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes [Text] / ed. S. C. Gad. – New Jersey : John Wiley & Sons, 2008. – 384 p.
154. Pharmaceutical Quality System (ICH Q10) [Text]. – EMA/INS/GMP/79818/2011, 31 January 2011.
155. Pharmacological properties of Salvia officinalis and its components [Text] / A. Ghorbani, M. Esmaeilizadeh // J Tradit Complement Med. – 2017. – Vol. 7, No. 4. – P. 433–440.
156. Pharmazeutische Technologie [Text] / A. Fahr, R. Voigt. – Berlin : Deutscher Apotheker Verlag, 2015. – P. 316–323.
157. Physicochemical Comparison between Macrocrystalline Cellulose and Silicified Microcrystalline Cellulose [Text] / M. J. Tobyn // Int. J. Pharm. – 1998. – Vol. 169. – P. 183–194.
158. Phytochemical study and biological activity of sage (Salvia officinalis L.) [Text] / M. Abdelkader, [et al.] // Journal of Bioengineering and Life Sciences. – 2014. – Vol. 8, No. 11. – P. 1253–1257.
159. Phytochemical study of Salvia grandiflora and Salvia officinalis leaves for establishing prospects for use in medical and pharmaceutical practice [Text] / M. Myha [et al.] // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2020. – No. 1 (23). – P. 23–28.
160. Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts [Text] / A. Altemimi [et al.] // Plants. – 2017. – Vol. 6, No. 4. – P. 42.
161. PI 006-3: Recommendations on validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation [Text]. – Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S). – 2007, 25 Sept. – 26 p.
162. Quality Risk Management (ICH Q9) [Text]. – EMA/CHMP/ICH/24235/2006, 1 January 2006.
163. Research of Vitis Vinifera leaves extraction process on timatic laboratory

extractor [Text] / D. Soldatov [et al.] // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – 2019. – Vol. 6, No. 1. – P. 36–43.

164. Salvia miltiorrhiza Burge (Danshen): a golden herbal medicine in cardiovascular therapeutics [Text] / Z. M. Li, S. W. Xu, P. Q. Liu // Acta pharmacologica Sinica. – 2018. – Vol. 39, No. 5. – P. 802–824.
165. Salvia miltiorrhiza in Treating Cardiovascular Diseases: A Review on Its Pharmacological and Clinical Applications [Text] / J. Ren, L. Fu, S. H. Nile, J. Zhang // Frontiers in pharmacology. – 2019. – Vol. 10. – P. 753.
166. Salvia sclarea: Chemical composition and biological activity [Text] / M. Aćimović [et al.] // Journal of Agronomy, Technology and Engineering Management. – 2018. – Vol. 1, No. 1. – P. 18–28.
167. Talc: a versatile pharmaceutical excipient [Text] / N. R. Jadhav, A. R. Paradkar, N. H. Salunkhe, R. S. Karade // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2013. – Vol. 2, No. 6. – P. 4639–4660.
168. Technology transfer as the process of pharmaceutical quality system: modeling technology transfer as a process strategy [Text] / V. Nikityuk, E. Shakin, T. Yarnikh // Journal of pharmacy and pharmacology. – 2017. – Vol. 5, No. 6 (43). – P. 299–313.
169. The Design and manufacture of medicines [Text] / M. E. Aulton. – Churchill Livingstone, 2007. – 716 p.
170. The pharmacological effects of Salvia species on the central nervous system [Text] / M. Imanshahidi, H. Hosseinzadeh // Phytotherapy research. – 2006. – Vol. 20, No. 6. – P. 427–437.
171. Therapeutic Potential of Rosmarinic Acid: A Comprehensive Review [Text] / M. Nadeem [et al.] // Appl. Sci. – 2019. – Vol. 9, No. 15. – P. 3139.
172. UV spectrometric and DC polarographic studies on apigenin and luteolin [Text] / D. Romanova, A. Vachalkova // Arch Pharm Res. – 1999. – Vol. 22, No. 2. – P. 173–178.

ИНТИШОРОТ АЗ РӮЙИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

[1-М]. Холов С.Б. Таҳлили равандҳои технологӣ дар истеҳсоли шаклҳои сахти доруҳо [Мант] / С.Б.Холов, С.М. Мусозода, Ф.Б.Холназаров // Илм ва фановарӣ. – 2023. - № 4. - С. 127-134.

[2-М]. Kholov S.B. Development of a target quality profile for capsules containing a dry extract of Salvia sclarea L. grown in Tajikistan [Text] / S. B. Kholov, S. M. Musozoda, D. V. Lytkin, U. P. Yuldasheva, H. P. Kukhtenko // Социальная фармация в здравоохранения. - 2023. -Т.9, №4. - С. 55-61.

[3-М]. Холов С.Б. Разработка состава капсул с содержанием сухого экстракта шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане. [Текст] / С.Б.Холов // Наука и инновация. - 2024. - №1. - С. 50-56.

[4-М]. Холов С.Б. Асосноккунии интихоби моддаҳои ёрирасон дар таркиби капсулаҳо бо экстракти хушки мармараки мускатии дар Тоҷикистон рӯянда. [Матн] / С.Б. Холов, С.М. Мусозода, Ф.Б. Холназаров // Илм ва фановарӣ. - 2024. - № 2. - С. 117-124.

[5-М]. Kholov S.B. The study of the diuretic activity and pharmacotechnological properties of a dry extract of Salvia sclarea L. growing in Tajikistan. [Text] / S. B. Kholov, S. M. Musozoda, D. V. Lytkin, U. P. Yuldasheva, H. P. Kukhtenko // Вестник фармации. - 2024. - №1. - С. 51-57.

[6-М]. Kholov S.B. Development of capsule composition based on dry extract of salvia sclarea L. and specification of quality control [Text] / S. B. Kholov, S. M. Musozoda, Q. S. Makhsudov, H. P. Kukhtenko // Health & Education. - 2024. - №1. - С. 136-142.

Мақолаҳо ва фишурдаҳо дар конференсияҳои байналмилалӣ ва ҷумҳуриявӣ

[7-М]. Холов С.Б. Исследование антибактериаьных свойств экстракта шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане [Текст] / Р.С. Мусоев, Ф.Б. Холназаров, С.Б. Холов, О.Я. Мищенко, С.М. Мусозода, И.Ф. Раҳимов //

Материалы 1 республиканской научно практической конференции с международым участием “Актуальные вопросы и тенденции развития современной фармацевтической отрасли”, Фармацевтический институт образования и исследований г.Тошкент. - Тошкент, 2023. - С. 366-367.

[8-М]. Холов С.Б. Растаниҳои насли Salvia sclarea L. –манбаъи ояндаи ҷузъиёти фаъоли фарматсевтӣ дар ҷараёни коркарди маводҳои доругӣ [Мант] / С.Б.Холов, А.Ахмедов, С.М.Мусозода // Конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-амалии (III-солона) МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Хатлон”, бахшида ба 30-солагии Иҷлосияи XVI-уми Шӯрои Олии Ҷумҳурии Тоҷикистон, Данғара, 2022. - С.323

[9-М]. Kholov S.B. The study of some technological properties of salvia sclarea dry extract, obtained from tajik raw material [Text] / S. B. Kholov, S. M. Musozoda // The 3rd international scientific and practical internet-conference, Akaki tsereteli state university faculty of medicine.- Kutaisi (Georgia), 2023. - С.16-19.

[10-М]. Холов С.Б. Хосиятҳои фармакотехнологӣ ва тавсифоти физико – химиявии хокаҳо ва аҳамияти онҳо ҳангоми интихоби технологияи истеҳсоли шаклҳои доруҳои сахт [Мант] / С.Б. Холов // IV- умин конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-амалӣ бахшида ба 32-солагии Истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон. - Донишгоҳи давлатии тиббии Хатлон, 2023. - С.369-370.

[11-М]. Холов С.Б. Самтҳои коркардҳои фармасевтӣ ҳангоми истифодаи моддаҳои муосири ёрирасон ва ба даст овардани дорухати истеҳсолӣ дар асоси субстансияи экстракти хушки мармараки мускатӣ [Матн] / С.Б. Холов, // IV-умин конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-амалӣ бахшида ба 32-солагии Истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон. - Донишгоҳи давлатии тиббии Хатлон, 2023. - С.370-371.

[12-М]. Kholov S.B. Development of technology for dry extract of leaves of clamie sage growing in Tajikistan [Text] / S.B.Kholov, I.F.Rahimov, O.S.Shpichak, M.H.Rahimova, S.M. Musozoda // 3-юмин конференсияи байналмилалии илмӣ-амалии Донишгоҳи миллии фарматсевтии Украина. - 2023. - С.133-134.

[13-М]. Kholov S.B. Evaluation of hygroscopic properties of Tajikistan-grown salvia sclarea dry extract [Text] / S. B. Kholov, S. M. Musozoda, // 11-умин конференсияи байналмилалии илмӣ-амалии Донишкадаи техникии Харков, 2023. - С.76-77.

[14-М]. Kholov S.B. Study of anxiolytic activity of Tajikistan-grown salvia sclarea dry extract [Text] / S. B. Kholov, S. M. Musozoda, D. V. Lytkin // IV- умин интернет конференсияи илмӣ-амалӣ бо иштироки намояндагони хориҷӣ дар мавзуи “Механизми рушди равандҳои патологии бемориҳо ваислоҳи фармакологии онҳо”. - Харков, 2023. - С.45-46.

[15-М]. Холов С.Б. Анализ экстракционной способности этилового спирта на извлечение биологически активных веществ с травы шалфея мускатного [Текст] / С.Б. Холов, С.М. Мусозода, // 10-умин конференсияи байналмилалии илмӣ-амалии Академия тиббии Қазоқистон:, 2023. - С 334-336.

[16-М]. Холов С.Б. Ҷустуҷӯи скринингии фаъолнокии фармакологии экстракти хушки мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд [Матн] / С.Б. Холов, Ф.Б. Холназаров, С.М. Мусозода, // XIX –умин конференсияи илмӣ-амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён “Ҷавонон ва инноватсияҳои тиб: бунёди фардо-имрӯз” бо иштироки намояндагони хориҷӣ. - МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино:, 2024. - Т.2. - С.369.

[17-М]. Холов С.Б. Ҷустуҷӯи скринингии фаъолнокии пешобронии экстракти хушки мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд. [Матн] / С.Б. Холов, Ф.Б. Холназаров, С.М. Мусозода, // XIX –умин конференсияи илмӣ-амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён “Ҷавонон ва инноватсияҳои тиб: бунёди фардо-имрӯз” бо иштироки намояндагони хориҷӣ. - МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино:, 2024. - Т.2. - С.369

[18-М]. Холов С.Б. Ҷустуҷӯи скрининги таъсироти зиддиилтиҳобии экстракти хушки мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд [Матн] / С.Б. Холов, Ф.Б. Холназаров, С.М. Мусозода, // XIX –умин конференсияи илмӣ-амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён “Ҷавонон ва инноватсияҳои тиб: бунёди

фардо-имрӯз” бо иштироки намояндагони хориҷӣ. - МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино”, 2024. - Т.2. - С.367.

Патенти ихтироъ:

1. Нахустпатент №TJ 1479 "Маводи “Салвифрон” барои табобати беморихои гурда" / Муаллифон: Холов С.Б., Мусозода С.М., Раҷабзода Ф.К., Махсудов К.С., Рахмонов А.У., Холназаров Ф.Б. - Душанбе (№1479, 28.03.2024 с.).