

ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК: 615. 1/4 (575.3)

На правах рукописи

РАХМОНОВ АФЗУНМЕХР УСМОНАЛИЕВИЧ

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

АВТОРЕФЕРАТ

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

Душанбе – 2021

Работа выполнена на кафедре фармацевтической технологии и биотехнологии
Таджикского национального университета

Научный руководитель: **Мусозода Сафол Мирахмад** -
доктор фармацевтических наук, декан
фармацевтического факультета Таджикского
национального университета

**Официальные
оппоненты:** **Хайдаров Карим Хайдарович** - академик НАН
РТ, доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории
фармакологии НАН РТ института химии им.
В.И. Никитина

Гладышев Виталий Валентинович
доктор фармацевтических наук, профессор,
заведующий кафедрой технологии лекарств
Запорожского государственного медицинского
университета (Украина)

**Оппонирующая
организация:** **Национальный фармацевтический
университет**, кафедра технологии
фармацевтических препаратов. г. Харьков,
Украина.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021 года в « ____ »
часов на заседании диссертационного совета **6D.KOA-058** при ГОУ
«Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни
Сино» по адресу: 734003, город Душанбе, проспект Рудаки, 139.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГОУ
«Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни
Сино» по адресу: 734003, город Душанбе, проспект Рудаки, 139 и на
официальном сайте [www. tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат фармацевтических наук**

Сафарзода Р. Ш.

Введение

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

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

Эфиромасличные и флавоноидсодержащие растения составляют основной массив наиболее популярных и широко используемых видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) как в отечественной, так и в мировой медицине. Так, например, в Государственной Фармакопее (ГФ) XI издания из 88 видов ЛРС по содержанию эфирного масла стандартизуется 17 видов, а по содержанию флавоноидов – 11 видов, т.е. в сумме около третьей части. В Европейской фармакопее 27 видов лекарственных растений (ЛР) стандартизуются по содержанию эфирного масла и 18 – по содержанию флавоноидов. К таким видам ЛРС, безусловно, можно отнести широко применяемые в медицинской практике эфиромасличные растения – виды шалфея (*Salvia L.*). Наиболее известным считается шалфей мускатный (*Salvia Sclarea L.*), содержащий в достаточной степени значительное количество эфирного масла, что и обуславливает его широкий спектр фармакологического действия и применение в медицине [Назаров М.Н. 2001; Государственная программа РТ 2005; Государственная Фармакопея (ГФ XIV) 2018; Флора 1988].

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

В мировом масштабе оториноларингологические патологии являются одними из самых распространенных заболеваний, которые следует отнести к

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

Для лечения заболеваний ЛОР–органов наиболее обоснованными и оптимальными является наличие антимикробных и противовоспалительных свойств в средствах растительного происхождения (СРП), которые, благодаря их широкому спектру терапевтического действия, низкой токсичности, удобству применения, простоте дозирования и другим положительным свойствам, становятся все более популярными и востребованными при лечении различных заболеваний. Листья шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, являются одним из немногих перспективных источников для дальнейшего получения из них лекарственных фитопрепаратов данной фармакологической группы [Губанова Е.А. 2010; Макарова А. С. 2015].

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

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

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

Теоретические и методологические основы исследования

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

Общая характеристика работы

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Разработать нормативно-техническую документацию – фармакопейную статью (ФС) на ГЭЛШМ и проект технологического регламента и МКК на таблетки с ГЭЛШМ; провести их апробацию в условиях промышленного

производства согласно действующим регуляторным требованиям.

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

Методы исследования. Качественное и количественное содержание БАВ определяли фармакопейными методами, а также использовали тонкослойную хроматографию (ТСХ), бумажную хроматографию (БХ), спектрофотомерию.

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

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

Этапы исследования. Написание диссертации проводилось поэтапно.

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

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

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

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

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

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

Достоверность диссертационных результатов. При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, имеющее действующие свидетельства о проверке. Методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

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

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

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

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

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

Новизна исследований подтверждена и защищена двумя патентами интеллектуальной собственности Республики Таджикистан и Украины.

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

Обоснована перспективность использования густого экстракта из листьев шалфея мускатного в составе твердой лекарственной формы (ЛФ).

Практическая ценность исследования. Разработана технология получения густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане.

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

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

Производства таблеток ГЭЛШМ с технологический регламент ТР 64-00481241-35-15 апробирован на базе ООО «АПИТЕК - А» (акт апробации от 15.02.2019 г.) и установлено, что разработанная технология в промышленных условиях полностью воспроизводится и не вызывает затруднений.

Положения, выносимые на защиту:

– изучение фармакогностических характеристик листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане;

– проведение физико-химических и фармако-технологических исследований густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, вспомогательных веществ;

– разработка состава препаратов лечебного и профилактического действия на основе растительного сырья – листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане;

– изучение стабильности таблеток густого экстракта листьев шалфея мускатного;

– выявление результатов анализа показателей норм качества разработанных таблеток и ГЭЛШМ;

– определение экспериментальных, данных фармакологической активности биологически активных соединений листьев шалфея мускатного и результатов изучения безопасности таблеток на их основе.

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

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

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

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

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов. Основные положения работы изложены и обсуждены на Республиканской ежегодной научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, сотрудников ТНУ, посвященной «Годи развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021 гг.)» и «400-летию Миробида

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

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

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

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании межкафедральной конференции фармацевтического факультет ТНУ (протокол №01 от 25.08.2020 года).

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

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

Основная часть

Материал и методы исследования. При проведении исследования использовали методы оценки технологических свойств ЛРС, физико-химических свойств растительных экстрактов, физических и технологических свойств массы для таблетирования, фармако-технологических характеристик разработанных таблеток.

Объектами исследования были листья шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, собранные на территории Варзобского района в 2018-2019 годы, и разработанный на их основе густой экстракт.

Вспомогательные вещества: *ФС. 2.1.0036.15 Спирт этиловый 96 %* - ГФ XIV; *ФС. 2.2.0020.18 Вода очищенная* - ГФ XIV; *ФС. 2.1.0119.18 Лактозы моногидрат* - ГФ XIV, производитель: Xian Tonking BiotecchCo LTD, Китай; *Целлюлоза микрокристаллическая* – ТУ 9199-001-07508109, производитель: Xian Tonking BiotecchCo LTD, Китай; *Магния стеарат* – ТУ 6-09-16-1533-90, производитель: Xian Tonking BiotecchCo LTD, Китай; *Бентанит* - Порошок «Гили султон»- ВФС 42 Тj-0005-02; *ФС. 42-0218-07 Витамин С (аскорбиновая кислота)* - ГФ XIV, производитель: Xian Tonking BiotecchCo LTD, Китай.

Приведены сведения по приборам, оборудованию, методам исследования, которые использовались для обработки хроматограмм, исследования качественного состава, определения количественного содержания БАВ и технологических параметров сырья, физико-химических, фармако-технологических, фармакокинетических характеристик ГЭЛШМ, таблеточных масс.

Противовоспалительную активность исследовали на модели «острый формалиновый отёк лапы» на 35 белых мышах обоего пола массой 170-190 г. Экспериментальных животных содержали в виварии (при обычном освещении, комнатной температуре, влажности воздуха 40-50 %) с применением рациона по ГОСТ Р 50258-92.

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

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

Результаты работы. Установлены оптимальные условия и режимы экстрагирования, а также разработана технологии густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане. Густой экстракт был выбран как наиболее рациональный полупродукт, обеспечивающий максимальное извлечение действующих веществ, при минимальных потерях.

Для разработки технологии получения ГЭЛШМ нами были изучены и определены основные числовые и технологические параметры ЛРС, расчеты которых необходимы для выбора метода и условий проведения процесса экстракции.

Результаты определения числовых и технологических параметров листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане приведены в таблице 1.

Таблица 1. - Основные числовые показатели листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане

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

Как видно из таблицы 1, технологические показатели листьев шалфея мускатного имеют удовлетворительные значения насыпной плотности, свободного объема слоя, коэффициента поглощения и других характеристик, которые будут влиять на процесс экстракции.

Нами были проведены исследования по выбору экстрагента для разработки оптимальных условий получения ГЭЛШМ. При выборе экстрагента использовали воду очищенную и этанол в концентрациях 30%, 40%, 50%, 60%, 70% (об / об). Результаты определения выхода экстрактивных веществ при исследовании в качестве экстрагента этанола разных концентраций и воды очищенный представлены на рисунках 1 и 2.

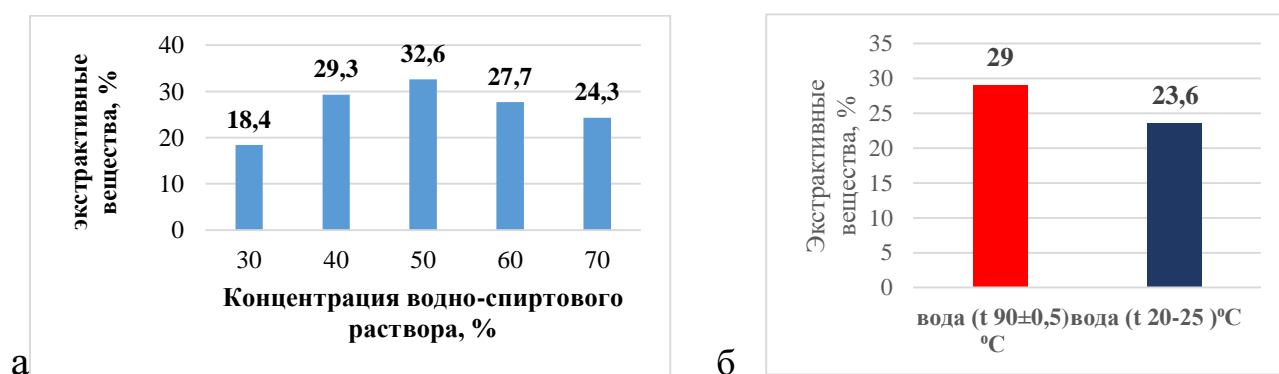


Рисунок 1. – а) Выход экстрактивных веществ в зависимости от концентрации этанола (%); - б) Выход экстрактивных веществ при экстракции водой очищенной при разных температурах

Учитывая полученные результаты, в качестве оптимального экстрагента был выбран этанол 50% (об/об), спиртовые извлечения которого легко превращаются в состояние густых и сухих экстрактов.

Выбор метода экстрагирования определяет эффективность производства и зависит от свойств экстрагента и растительного материала. Исследования по выбору способа экстрагирования листьев шалфея мускатного были проведены на кафедре фармацевтической технологии и биотехнологии Таджикского национального университета. Эксперименты было проведено тремя способами экстрагирования - мацерацией, перколяцией и реперколяцией. Результаты экспериментов представлены в таблице 2.

Таблица 2. - Выбор способа экстрагирования листьев шалфея мускатного

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

Как видно из таблицы 2, оптимальным способом экстрагирования для листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане является перколяция.

Важным фактором, который влияет на полноту и скорость экстрагирования БАВ, является размер частиц ЛРС. Для выбора оптимальной степени измельчения сырья исследование проводили по выходу экстрактивных веществ и суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3. - Влияние степени измельчения сырья на выход суммы экстрактивных веществ и флавоноидов из листьев шалфея мускатного

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

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

Как видно из таблицы 3, с увеличением размера сырья от 2,5 мм до 8 мм изменяется содержания суммы экстрактивных веществ, от 19,08 % (2,5 мм) возрастает до 32,70 % (8 мм). При дальнейшем увеличении размера сырья от 8 мм до 15 мм изменяется количества извлечения, от 32,70 (8 мм) уменьшается до 21,02 % (15 мм). Следовательно, по данным выхода суммы экстрактивных веществ и флаваноидов полученные извлечения из 8 мм являются оптимальный

размера сырья по сравнению других размеров.

В результате эксперимента установлено, что оптимальным размером частиц измельченного сырья листьев шалфея мускатного является 8,0 мм.

Исследование динамики процесса экстракции методом перколяции проводили согласно стандартному алгоритму и были рассчитаны критерии, характеризующие процесс экстракции. Количественное определение содержания сухого остатка в суммарных экстрактах, выход экстрактивных веществ (абсолютно сухого экстракта) и в суммарных экстрактах, содержание флавоноидов в пересчете на сухое вещество рассчитывали по известным формулам. Результаты исследования динамики процесса экстракции представлены в таблице 4.

Таблица 4. - Результаты исследования динамики процесса экстракции листьев шалфея мускатного

№ образца	Объем отдельной порции экстракта, V _n	Объем суммарного экстракта V _n + 1 на стадии, мл	Содержание сухого остатка, A _n , г	Содержание сухого остатка, B _n , г	Содержание сухого остатка, C _n , %	Выход сухого экстракта, D _n , %	Содержание активного вещества на, E _n , г	Содержание активного вещества, G _n , %
1	100	100	6,1	6,1	6,1	6,1	0,01995	0,28
2	100	200	5,4	11,4	5,4	11,4	0,01385	0,27
3	100	300	4,3	15,5	4,3	15,5	0,00936	0,26
4	100	400	3,5	18,8	3,5	18,8	0,00374	0,14
5	100	500	2,2	20,8	2,2	20,8	0,00108	0,06
6	100	600	1,3	21,9	1,3	21,9	0,00075	0,05
7	100	700	1	22,8	1	22,8	0,00068	0,05
8	100	800	0,9	23,5	0,9	23,5	0,00054	0,04

Как видно из таблицы 4, семикратное экстрагирование листьев шалфея мускатного является оптимальным и дальнейшее продолжение процесса не представляется экономически целесообразным.

Очищенную спиртовую вытяжку упаривали под вакуумом на роторном испарителе модели Heidolph Laborota 4000 (Германия) до получения густого экстракта с содержанием влаги не более 25%. Экспериментальным путем было установлено, что оптимальной температурой упаривания является 40-45°C. Учитывая, что густые экстракты представляют собой сложные физико-химические системы, состоящие из многих индивидуальных веществ, некоторые из них являются термолабильными, повышение температуры выше 60°C не

представляется целесообразным.

С помощью качественных реакций, методов БХ и ТСХ в ГЭЛШМ установлено наличие фенольных соединений, гидроксикоричных кислот и флавоноидов. Идентификацию флавоноидов проводили с помощью общеизвестных качественных реакций: цианидиновой пробы (появление розовой окраски), реакции с хлоридом железа (III) (появление черно-зеленой окраски), 2% спиртовым раствором алюминия хлорида (появление лимонно-желтой окраски). Спектрофотометрическим и гравиметрическим методами анализа в густом экстракте листьев шалфея мускатного было определено количественное содержание экстрактивных веществ, а также суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин и апигенин. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 5.

Таблица 5. -Количественное содержание экстрактивных веществ листьев шалфея мускатного

Группы БАВ	Методы анализа	Содержание, %
Флавоноиды, в пересчете на кверцетин	Спектрофотометрический	1,03±0,02 %
Флавоноиды, в пересчете на апигенин	Спектрофотометрический	0,84±0,02 %
Экстрактивные вещества, этанол 50%	Гравиметрический	32,6±0,04

Как видно из таблицы 5, при анализе количественном содержание представителей флаваноидов (кверцетин и апигенин) методом спектрофотометрии выявлено, что количества кверцетин превышает на 22 % по сравнению апигенин.

Дальнейшие наши исследования были направлены на разработку состава и технологии таблеток на основе ГЭЛШМ.

В качестве вспомогательных веществ применяли декстрозу моногидрат, лактозу моногидрат, микрокристаллическую целлюлозу, бентонитовую глину, магния стеарат. Все использованные ВВ соответствовали требованиям НТД.

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

Таблетки получали на таблеточном прессе TDP 5 (Китай). Экспериментальные образцы таблеток оценивали на соответствие требованиям статей ГФ XIV.

Для разработки оптимального состава и технологии необходимо было провести выбор состава ВВ и количества увлажнителя для обеспечения необходимых фармако-технологических свойств гранулята и модельных таблеток.

В качестве увлажнителя использовали 5% водно-спиртовой раствор бентонита. Необходимую для грануляции пластичность массы устанавливали экспериментально, при этом количество раствора увлажнителя было в пределах 9-11 % от таблеточной массы. Составы гранулятов приведены в таблице 6.

Таблица 6. - Модельные составы гранулята для таблеток

Наименование компонента	Содержание, г						
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Густой экстракт листьев шалфея мускатного	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Кислота аскорбиновая	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Бентонит	0,12	0,142	0,16	0,18	–	–	–
Декстрозы моногидрат	0,622	0,6	0,582	0,562	0,6	0,57	0,54
Лактозы моногидрат	–	–	–	–	0,097	0,172	0,135
МКЦ	–	–	–	–	0,045	–	0,067
Магния стеарат	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008
Раствор увлажнителя	5 % водно-спиртовой раствор бентонита				водно-спиртовой раствор		
Средняя масса таблетки	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80

Грануляцию масс составов, приведенных в таблице 6, проводили путем их увлажнения водно-спиртовым раствором экстракта с соответствующими ВВ. Затем гранулированные влажные массы сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм сушили в сушильном шкафу при температуре не выше 45° С, снова протирали через сито с диаметром отверстий 1,4 мм.

Фракционный состав предложенных модельных составов определяли ситовым методом по методике ГФ XIV. Наибольшее содержание отсева частиц размером более 2 мм наблюдалось в модельных составах №5 и №7 (до 22%), наименьший (до 9%) - в составе №2, для которого также характерно наибольшее содержание средней фракции частиц размером 1-2 мм (82%), что позволяет предполагать о получении таблеток с наиболее постоянной массой.

Нами была также исследована динамика влагопоглощения таблеточных масс в течение суток на экспрессном термогравиметрическом влагомере AND MS – фирмы «MOISTUREANALYZER» (Германия). В процессе исследования влагопоглощения таблеточной массы было определено, что минимальной влагопоглощающей активностью обладает состав №2 (4,5%), который соответствует требованиям НТД.

Для исследования текучести гранул определяли скорость течения через насадку, а также угол естественного откоса. Скорость течения через насадку измеряли как соотношение массы и времени высыпания на специальный прибор серии GTB фирмы «Эрвека» (Германия). Результаты исследования текучести для прохождения 100 г гранул через насадку, приведены в таблице 7.

Таблица 7. - Показатели текучести исследуемых составов таблеток

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

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между модельными составами

Как видно из таблицы 7, все составы, полученные с использованием 5% водно-спиртового раствора бентонита и этанола 50%, характеризовались хорошей сыпучестью, что являются удовлетворительными технологическими характеристиками.

По методикам ГФ XIV определяли фармако-технологические показатели полученных гранулятов различных составов (фракционный состав, сыпучесть и др), а также показатели модельных таблеток (давление выталкивания таблеток из матриц, прочность таблеток на раздавливание, распадение).

Таблетки с ГЭЛШМ получали с предварительным проведением процесса влажной грануляции с помощью таблеточного пресса TDP-5. Диаметр исследуемых образцов таблеток составляет 12 мм и средняя масса-0,8 г. Качество исследуемых таблеток исследованы нами по методикам ЕФ и ГФ XIV по следующим показателям: внешний вид, средняя масса и отклонение от нее, распадаемости, растворимость, механическая прочность (стойкость к раздавливанию и истираемость). Результаты исследования разработанных таблеток представлены в таблице 8.

Таблица 8. - Результаты фармако-технологических показателей качества разработанных таблеток (n = 7)

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

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между модельными составами

Как видно из таблицы 8, по результатам исследования фармако-технологических свойств разработанных таблеток было установлено, что исследуемые образцы представляют собой таблетки с плоской и гладкой поверхностью, плоскоцилиндрической формы, с риской по центру диаметра и

фаской. Диаметр таблеток составляет $12,0 \pm 0,2$ мм. Данные составы по распадаемости и внешним показателям отвечают требованиям ГФ XIV. Результаты полученных данных составов № 2, 3 и 5 также соответствуют нормам контроля качества таблеток (ККТ). По показателю средней массы и прочности не соответствуют требованиям ККТ составы № 1, 4, 6 и 7. Состав таблеток № 2, содержащий в качестве увлажнителя 5% водно-спиртовой раствор бентонита, по показателям распадаемости, определению средней массы и прочности значительно превышает качественные характеристики образцов №3 и №5. Стойкость к раздавливанию 68 Н, истираемость – 0,3%, отклонение от средней массы таблетки 2% который не превышает $\pm 5\%$ требования ГФ XIV. Таким образом, для дальнейших исследований нами был выбран состав №2.

На основании проведенных исследований были разработаны условия проведения теста «Растворимость» для таблеток ГЭЛШМ. Нормирование: не менее 75% от номинального содержания. Исследование проводили на семи параллельных составов таблеток. Экспериментально подобрана условия проведения теста «Растворимость» для таблеток с густым экстрактом листьев шалфея мускатного: количество таблеток – 10 штук; среда – 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, объем среды растворения – 1000 мл; скорость вращения – 100 об/мин; время растворения – 30 мин. За 30 мин. должно высвободиться не менее 78% от номинального содержания густого экстракта листьев шалфея мускатного. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 9.

Таблица 9. - Результаты исследования разработанных таблеток ГЭЛШМ по тесту «Растворение».

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

Как видно из таблицы 9, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что растворимость таблеток из густого экстракта листьев шалфея мускатного является достаточно «высокой». Таким образом, оптимальным временем растворения для таблеток из густого экстракта листьев шалфея мускатного установлен интервал – 30-45 минут.

В результате проведенных физико-химических, технологических и органолептических исследований определен оптимальный состав таблеток с

ГЭЛШМ, рекомендованный нами для дальнейших исследований (таблица 10).

Таблица 10. - Состав на одну таблетку с ГЭШМ

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

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

С целью стандартизации разработанной лекарственной форма нами изучены органолептические и физико-химические показатели, а также предложены методики качественного и количественного анализа активного фармацевтического ингредиента в таблетке.

Для качественного и количественного анализа ГЭЛШМ определили содержание флавоноидов. Согласно требованиям ГФ XIV, контроль качества таблеток проводится по следующим показателям: внешний вид; идентификация; средняя масса, однородность дозированных действующих веществ; растворение; распадаемость и истираемость; прочность; микробиологическая чистота и количественное определение действующих веществ. По результатам проведенных исследований разработан проект МКК на таблетки.

На основании проведенных исследований нами разработан проект ФС, согласно которому исследована стабильность разработанного ЛП в процессе хранения. Установлено, что таблетки ГЭЛШМ сохраняют свои физико-химические и фармако-технологические свойства в течение 2 лет.

Изучение специфической активности таблеток проводили на базе лаборатории фармакологии Института химии им. В.И. Никитина НАН Таджикистана, под руководством член-корреспондента НАН РТ доктора медицинских наук, профессора И. Ф. Рахимова.

По уровню острой токсичности таблетки с ГЭЛШМ отнесены к 4-му классу токсичности, то есть к практически нетоксичным соединениям.

Изучение противовоспалительной активности таблеток густого экстракта листьев шалфея мускатного проводили на модели «острый формалиновый отёк лапы» у мышей. Эксперименты выполнены на 35 белых мышах обоего пола массой 170 - 190 г. Подопытных животных содержали в условиях виварии (с естественным режимом освещения, при температуре 22–24° С, относительной влажности воздуха 40–50%) с использованием стандартной диеты ГОСТ Р 50258-92. Перед постановкой эксперимента животные проходили карантин в течение 10–14 дней.

Острый воспалительный отек вызывали субплантарным введением (под подошвенный апоневроз) в заднюю правую лапу мыши 0,1 мл 1,5% водного раствора формалина. Выраженность отека оценивали, измеряя толщину лапки подопытного животного с помощью инженерного электронного штангенциркуля Vorel 15240 (Польша) до и через 2, 4, 6 24 и 48 часов после введения раствора формалина. Противовоспалительную активность исследуемых соединений выражали в %% угнетения отека.

Перед введением исследуемые таблетки разводили в воде очищенной и вводили внутривенно в терапевтической дозе равных 25, 50, 100 мг/кг.

Подопытные животные были разделены на 5 групп (по 7 мышей в каждой): 1) мыши, получавшие внутривенно раствор с таблеткой в дозе 25 мг/кг до введения формалина, 2) мыши, получавшие внутривенно раствор с таблеткой в дозе 50 мг/кг до введения формалина, 3) мыши, получавшие внутривенно раствор с таблеткой в дозе 100 мг/кг до введения формалина, 4) мыши, получавшие внутривенно раствор с таблетками Шалфей до введения формалина 5) мыши контрольной группы, получавшие внутривенно воду очищенную.

Результаты исследования обработаны статистически с применением стандартного пакета программ Microsoft Office Excel 2016. Для ряда выборок вычисляли среднюю арифметическую и среднюю квадратическую ошибку.

Было выявлено, что при субплантарном введении 0,1 мл 1,5% раствора формалина у подопытных мышей развивается выраженный отек лапы, о чем свидетельствует достоверное увеличение ее объема. Отмечено, что максимальный отёк лапки (пик воспаления) развивался через 4 часа после введения формалина, при этом объем лапы у подопытных животных контрольной группы увеличивался в среднем на 52,1% ($p < 0,05$). Внутривенное введение исследуемых таблеток с ГЭЛШМ и препарат сравнения Шалфей оказывали влияние на развитие формалинового воспаления, регистрируемого по величине формирующегося отека лапы.

Противовоспалительную активность оценивали по уровню снижения отека лапы мышей контрольной группы, которым была введена вода очищенная.

Таблица 11. - Исследования противовоспалительной активности

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

Примечание: *р статистически значимые различия показателей при сравнении с таковыми в контроле (до опыта) ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 11, активность исследуемых растворов ингибировать формалиновое воспаление, увеличивается в следующем порядке: таблеток с ГЭЛШМ 25 мг/кг < таблеток с ГЭЛШМ 50 мг/кг < таблеток с ГЭЛШМ 100 мг/кг > препарат сравнения таблетки «Шалфей» (Берлинхем, Нидерланди). Необходимо отметить, что отличие между активностями таблеток с ГЭЛШМ 50 мг/кг и таблеток с ГЭЛШМ 100 мг/кг невелика, поэтому целесообразно в качестве рациональной концентрации рекомендовать 50 мг/кг. У экспериментальных животных, пероральным был введен таблетки ГЭЛШМ из расчеты 50 мг/кг объем отеку через 2 часа снижается на 27,82 % и этой показатель через 4 часа составила 34,44%. Уменьшение отека под действием таблеток ГЭЛШМ через 4 часа в 1,3 раза превышает эффект препарата сравнения – таблеток «Шалфей».

Таким образом, результаты экспериментального исследования показали, что таблетки с ГЭЛШМ обладают противовоспалительной активностью.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

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

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

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

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

5. Разработаны и обоснованы состав и технология таблеток противовоспалительного действия с содержанием густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, в который входят: густой

экстракт листьев шалфея мускатного 0,025 г (3,125%); кислота аскорбиновая 0,025 г (3,125); бентанитовая глина 0,142 г (17,75%); декстрозы моногидрат 0,6 г (75%); манья стеарат 0,008 г (1,0%) [6 – А, 7-А, 8-А, 10-А, 11-А].

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

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

Рекомендации по практическому использованию результатов

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

Список публикаций на соискание ученой степени доктора PhD

Статьи в рецензируемых журналах

[1 - А] Рахмонов А.У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Исследование процесса экстракции листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане // Наука и инновация. - Душанбе. – 2019 – №3. – С. 56-60.

[2 - А] Рахмонов А.У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Фармакогностическое исследование растений рода *Salvia*L, произрастающих в Таджикистане и перспективы их использования в фармации // Наука и инновация. - Душанбе. – 2019 – №3. – С. 86-92.

[3 - А] Рахмонов А.У., М. Д. Шоев, С.М. Мусозода, М.И. Махмудназаров, О.С. Шпичак, М.М. Зарипова . Лекарственные растения флоры Таджикистана, применяемые в оториноларингологии // «Рецепт». - Киев. – 2019. Том 22. -№6 – С. 913-923.

[4 – А] Рахмонов А.У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С., Махсудов К.С. Исследования по созданию препарата в форме таблеток на основе густого экстракта шалфея мускатного // Наука и инновация. Душанбе. – 2019 – № 4 – С.

94-102.

[5 - А] Рахмонов А.У., Анатомическое строение ассимиляционного аппарата шалфея мускатного (*salvia sclarea*), произрастающего в Таджикистане / Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С., Махсудов К.С., Холова Ш.С., Эргашева Г.Н. // Наука и инновация. Душанбе. - 2019 - №4 –С.134-140.

[6 - А] Рахмонов А.У. Фармако-технологические исследования листьев шалфея мускатного (*folia salvia sclarea*), произрастающего в Таджикистане / Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С., Махсудов К.С. // Наука и инновация – Душанбе - 2019 – № 4 – С.68 -71.

[7 - А] Гулзода М. К., Рахмонов А. У., Махсудов К. С., Мусоев Р. С., Мусозода С. М., Шпичак О. С. The pharmaco-technological studies of the tablet solid dosage form for the treatment of otolaryngological diseases // ISSN 0367-3057, Фармацевтический журнал – Харьков – 2020г. Т. 75. №5. С 51-60.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[8 - А] Рахмонов А.У. Фармако-технологическое исследование бентонитовых глин Таджикистана // Материалы Республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021) и 400-летию Миробида Сайидо Насафи. Душанбе, 20-27 апреля 2019 года, Том I. – С. 196.

[9 - А] Рахмонов А.У. Анализ рынка лекарственных средств, используемых в оториноларингологии в Таджикистане / М. Д. Шоев, С.М. Мусозода, М.И. Махмудназаров // Проблемы биологии и медицины. г. Самарканд. 2019, №3/1 (112), С.106-107.

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

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

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

[13 – А] Рахмонов А.У. Исследование противовоспалительной активности таблетки из густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане / Мусозода С.М., Шпичак О.С., Махсудов К.С., Шоев М.Д. // Матеріали Міжнародної науково-практичної Internet-конференції «Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy» (22-23 жовтня 2020 року) г.

Харьков, 2020 – С. 168-169.

Патенты

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

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

Список сокращений и условных обозначений

БАВ - биологически активные вещества

БХ – бумажная хроматография

ВВ – вспомогательное вещество

ГЛС – готовые лекарственные средства

ГФ – Государственная Фармакопея

ГЭЛШМ - густой экстракт листьев шалфея мускатного

ЛРС - лекарственное растительное сырье

ЛС - лекарственные средства

ЛФ – лекарственная форма

МКК – методы контроля качества

НАН – Национальная Академия наук

НТД – нормативная техническая документация

РТ – Республика Таджикистан

ТНУ - Таджикский национальный университет

ТСХ – тонкослойная хроматография

ТР - технологический регламент

ФС - фармакопейная статья

ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН

УДК: 615. 1/4 (575.3)

Бо ҳуқуқи дастнавис

РАҲМОНОВ АФЗУНМЕҲР УСМОНАЛИЕВИЧ

**ТАҲИЯИ ТАРКИБ ВА ТЕХНОЛОГИЯИ ШАКЛИ ДОРУВОРӢ ДАР
АСОСИ МОДДАҲОИ ФАӢОЛИ БИОЛОГИИ МАРМАРАКИ
МУСКАТИЕ, КИ ДАР ТОҶИКИСТОН МЕРӢЯД**

АВТОРЕФЕРАТИ

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии

доктори фалсафа (PhD), доктор аз рӯйи ихтисос 6D110400 – Фарматсия

аз рӯйи ихтисоси 14.04.01 - Технологияи тавлиди доруворӣ

Душанбе
2021

Таҳқиқот дар кафедраи технология ва биотехнологияи фарматсевтии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон иҷро шудааст.

Роҳбари илмӣ: **Мусозода Сафол Мираҳмад** - доктори илмҳои фарматсевтӣ, декани факултети фарматсевтии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон

Муқарризони расмӣ: **Ҳайдаров Карим Ҳайдарович** академики АМИ ҶТ, доктори илмҳои тиб, профессор, сарҳодими илмии озмоишгоҳи фармакологияи Институти кимиёи ба номи В.И.Никитин

Гладишев Виталий Валентинович доктори илмҳои фарматсевтӣ, профессор, мудир кафедраи технологияи доруи Донишгоҳи давлатии тиббии Запорожйе (Украина)

Муассисаи пешбар: **Донишгоҳи миллии фарматсевтӣ**, кафедраи технологияи доруҳои фарматсевтӣ, шаҳри Харьков, (Украина)

Ҳимояи диссертатсия «___» _____ соли 2021 соати _____ дар чаласаи шӯрои диссертатсионии 6D.KOA-058 МДТ “ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино” дар суроғи 734003, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 139 баргузор мегардад.

Бо диссертатсия ва автореферат дар китобхонаи илмии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» дар суроғи: 734003, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 139 ва дар сомонаи расмии [www. tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj) шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «___» _____ соли 2021 ирсол гардид.

Котиби илмии шӯрои диссертатсионӣ,
номзади илмҳои фармасевтӣ

Сафарзода Р. Ш.

МУҚАДДИМА

Мубрамӣ ва зарурати баргузори таҳқиқот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия. Дар ҷомеаи муосир проблемаи дар сатҳи зарурӣ ҳифз ва нигоҳдории саломатии аҳолии кишвар, яке аз самтҳои мубрам ва афзалиятноки соҳаи тандурустӣ ба шумор рафта, инчунин аз ҷумлаи омилҳои асосии амнияти миллии давлат мебошад. Барои ҳалли ин масъала вазъи бозори воситаҳои доруворӣ (ВД) муҳим аст, ки тайи солҳои охир дар он тамоюли афзоиши номгӯйи ВД, тавсеаи талабот ба ВД бедорухат бо дарназардошти равишҳои муосири табобати доруи босамар ва пешгирии бемориҳои аҳоли мушоҳида мешавад. [Губанова Е.А. 2010; Корсун, В.Ф. 2008; Макарова А. С. 2015].

Аз ин рӯ, вазифаи мубрами илмии дорусозии муосир ҷустуҷӯи дорувориҳои нави аз растаниҳо сохташаванда дар заминаи таъмини кафолати ашӣи хом барои татбиқи барномаҳои ватанӣ бо мақсади рушди бахши дорусозии соҳаи тандурустии Тоҷикистон мебошад. Маҳсулоти тавлидшаванда аз рӯйи коркард ва татбиқ дар истеҳсолот бояд самаранок, беҳатар бошад, ҳамчунин аз лиҳози захиrolуднакунӣ безарар, мутобиқ бо стандартҳои аврупоии сифатнокӣ дар асоси растани аз рӯйи навтарин технологияҳо ва бо тасдиқи дараҷаи таъсиррасонӣ ва воясозии онҳо сохташаванд [Чуешов В.И. 2002; Халифаев, Д. Р. 2004; Шоев М. Д. 2019].

Гиёҳҳои дорои флавоноидҳо ва рағванҳои эфирӣ қисми асосии намудҳои маъмултарин ва васеъ истифодашавандаи ашӣи хоми растании шифобахш (АХРШ) ҳам дар тибби ватанӣ ва ҳам ҷаҳонӣ ташкил медиҳанд. Чунончи, масалан, дар Фармакопеяи Давлатии (ФД) нашри XI, 88 намуди ашӣи хоми растании шифобахш, ки дар таркибашон 17 намуди рағвани эфирдор ва 11 намуди флавоноиддор стандартӣ шудаанд, яъне дар маҷмӯъ, тақрибан, аз се як ҳиссари ташкил медиҳанд. Дар Фармакопеяи Аврупо бошад, 27 намуди растаниҳои шифобахш аз рӯйи таркиби рағвани эфир ва 18 намуд аз рӯйи таркиби флавоноидҳо стандартӣ карда шудаанд. Ба чунин намуди ашӣи хоми растании шифобахш (АХРШ) растании дорои рағвани эфирӣ, ки дар тиб ва коркарди доруворӣ васеъ истифода мегардад, намудҳои мармарак (*Salvia L.*)-ро дохил намудан мумкин аст. Намуди васеъ паҳншудаи он мармараки мускатӣ (*Salvia sclarea L.*) мебошад, ки дар таркиби он миқдори хеле зиёди рағвани эфир мавҷуд аст ва аз ин рӯ, дар фармакология ва тиб васеъ истифода мешавад [Назаров М.Н. 2001; Барномаи давлатии ҚТ 2005; Фармакопеяи Давлатӣ (ФД XIV) 2018; Наботот 1988].

Мармараки мускатӣ (*Salvia Sclarea L.*) -гиёҳест, ки аз қадимулайём дар тибби халқӣ васеъ истифода мешавад. Дар таркиби ин намуди шалфей флавоноидҳо ва рағвани эфирии зиёд мавҷуд аст, бинобар ин ҳамаи қисматҳои растани мазкур таъсири табобатӣ доранд [Губанова Е.А. 2010; Мусозода С. М. 2019; Макарова А. С. 2015].

Дар саросари ҷаҳон имрӯзи гӯшу гулу ва бинӣ яке аз бемориҳои васеъ паҳншуда мебошад, ки онро бояд ба яке аз проблемаҳои аввалиндараҷа ва афзалиятноки соҳаи тандурустии муосир мансуб донист. Тибқи маълумоти Ташкилоти Умумиҷаҳонии Тандурустӣ зиёда аз 80 дарсади беморон ба

муассисаҳои тиббӣ бо сабаби пайдошавии бемориҳои шадиди роҳи нафас – сирояти шадиди вирусии роҳи нафасӣ ҳамроҳ бо бемориҳои узвҳои гӯшу гулу ва бинӣ мурочиат мекунад. Дар ин робита таъмини дастрасии маводӣ ва иқтисодии воситаҳои доруворӣ (ВД), аз ҷумла доруҳое, ки дар амалияи муолиҷаи бемориҳои гӯшу гулу ва бинӣ истифода мешаванд, яке аз вазифаҳои мубрами соҳаи тандурустӣ боқӣ мондааст [Маълумотномаи Видалъ 2015; Шоев М. Д. 2019;].

Барои муолиҷаи бемориҳои узвҳои гӯшу гулу ва бинӣ мавҷудияти хосиятҳои зиддимикробӣ ва зиддиинтиҳобии бештар дучоршаванда дар воситаҳои дорувории пайдоиши набототӣ (ВДПН), бо сабаби доштани микёси васеи амалияи табобатӣ, заҳролудшавии паст, содагии корбурд ва дигар хосиятҳои мусбат, торафт маъмултар мешаванд ва барои муолиҷаи бемориҳои гуногун машҳуранд ва мавриди талабот мебошанд. Баргҳои мармараки мускатие, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, барои минбаъд аз онҳо тайёр намудани доруҳои гиёҳии ин гурӯҳи фармакологӣ яке аз манбаъҳои нодиру ояндадори пайдоиши набототӣ ба шумор мераванд [Губанова Е.А. 2010; Макарова А. С. 2015].

Бояд қайд кард, ки мубрам будани стандартикунонии ВДПН дар шакли шираҳои набототӣ, ки онҳо инчунин дар дорусозии ҷаҳон ва тиб ҳамчун як моддаи мустақили набототӣ ё моддаи фаъоли фарматсевтӣ (МФФ) ва ҳамчунин дар таркиби шаклҳои гуногуни доруворӣ васеъ истифода мешаванд. Шираҳои ғализи онҳо, инчунин ҳамчун иловамаҳсулот барои як қатор шаклҳои дорувориҳо (қиёмҳои моеъ ва ҳабҳо) ба кор мераванд.

Талаботи тиббӣ ба ВД муосири пурсамару ва баландсифат сол аз сол дар ҳоли афзудан аст. Ҳамчунин баланд шудани сатҳи таъминоти аҳоли ба ВД самарабахш ва тавсеа ёфтани номгӯи онҳо раванди коркарди сохту таркиб, технологияи истеҳсолот, стандартикунонии ҳабҳо дар асоси шираҳои растанӣ вазифаи муҳимми дорусозии муосир мебошад [Губанова Е.А. 2010; Макарова А. С. 2015].

Дарачаи азхудшудаи масъалаи илмӣ. Сарфи назар аз он ки хосиятҳои шифобахши баргҳои мармараки мускатӣ аз замони қадим маълуманд, аммо таркиби кимиёвии барги мармараки мускатӣ ҳанӯз ба қадри кофӣ омӯхта нашудааст ва набудани санадҳои меъёрии ашёи хоми барги мармарак ҳам вучуд надоранд. Бинобар ин, таҳқиқоти фитохимиявии шираи ғализи барги мармараки мускатӣ ва таҳияи маҳсулоти доруворӣ дар асоси он вазифаи муҳим ба шумор меравад [Губанова Е.А. 2010; Макарова А. С. 2015; D. Kavvadias 2003; P. Farkas 2005].

Заминаҳои назариявӣ методологии таҳқиқот. Асоси назариявии таҳқиқотро асарҳои олимони хоричӣ ва ватанӣ оид ба норасоӣҳо ва бесамарии воситаҳои доруворӣ барои муолиҷаи бемориҳои гӯшу гулу ва бинӣ ташкил додаанд [Губанова Е.А. 2010; Макарова А. С. 2015].

Тавсифи умумии таҳқиқот

Ҳадафи таҳқиқот. Мақсади таҳқиқоти диссертатсионӣ коркарди

дорувории аз ҷиҳати илмӣ асоснок, яъне технологияи истеҳсоли ҳабҳои зиддиинтиҳобӣ ва зиддимикробӣ, ки дар асоси моддаи аз растанӣ ҷудошуда ва стандартикунонидашудаи шираи ғализи баргҳои мармараки мускатӣ (ШҒБММ) мебошад, ки дар Тоҷикистон мерӯяд.

Объекти таҳқиқот баргҳои мармараки мускатӣ дар Тоҷикистон нашъунамокунанда, ШҒБММ ва ҳабҳои мебошанд, инчунин маълумот аз феҳристи давлатӣ (ФД), пойгоҳи додаҳои электронӣ ва системаҳои ҷустуҷӯи иттилоотӣ барои воситаҳои доруворӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон (ҶТ) мебошад.

Мавзӯи таҳқиқот ҳамгунсозии иловаҳои фаъоли биологӣ (ИФБ) ва миқдори онҳо, интиҳоби ченакҳои муносиби технологӣ барои ба даст овардани шираи ғализи барги мармараки мускатӣ, таҳияи таркиб ва технологияи ҳабҳои бо ШҒБММ, таҳияи лоиҳаҳои барои МСС барои ШҒБММ, РТ ва МСС барои ҳабҳои аз ШҒБММ, муқаррар кардани шароит ва муҳлати нигоҳдорӣ, омӯзиши фаъолнокии биологӣ ва ҳабҳои таҳиякардашуда.

Масъалаҳои таҳқиқот:

1. Таҳлили манбаъҳои илмӣ оид ба хусусиятҳои ботаникӣ, густариш, таркиби химиявӣ ва истифодаи баргҳои мармараки мускатӣ дар тиб мебошад. Инчунин таҳлили талаботи Фармакопеяи аврупоӣ, Фармакопеяи давлатии Русия, Фармакопеяи давлатии Украина ва фармакопеяҳои давлатҳои пешрафтаи ҷаҳон доир ба таҳлил ва стандартикунонии ашёи хоми растаниҳои шифобахш АХРШ, шираҳои гиёҳӣ ва ВД дар асоси растанӣ, равишҳои интиҳоби моддаҳои фаъоли биологӣ (МФБ) барои арзёбии муҳтавои онҳо дар занҷири АХРШ - шира - дорувории тайёр (ДТ) мебошад;

2. Гузаронидани таҳқиқоти маркетингии доруҳои зиддиинтиҳобӣ ва зиддимикробӣ дар асоси баргҳои мармарак ва шираҳои гиёҳӣ, ки дар бозори дорувории Тоҷикистон пешниҳод шудаанд, асоснок кардани коркарди ВД дар шакли ҳабҳои бо ШҒБММ;

3. Асоснок кардани истифодаи баргҳои мармараки мускатӣ; коркард намудани технологияи ҳосилкунии ҳабҳои бо ШҒБММ; гузаронидани пажӯҳишҳои фитохимиявӣ гурӯҳи МФБ ШҒБММ бо мақсади интиҳоби МФБ барои таҳияи методҳои назорати сифати шираҳои бадастовардашуда ва дар асоси онҳо тайёр намудани доруворӣ;

4. Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда асоснок намудани таркиби ҳабҳои ва коркард намудани технологияи муносиби ҳабҳои дар асоси ШҒБММ, таҳқиқ намудани нишондиҳандаи сифати коркарди ҳабҳои, омӯхтани шароити нигоҳдорӣ онҳо ва муҳлати истифодаи онҳо;

5. Таҳияи санадҳои меъёрию технологӣ – мақолаи фармакопеяӣ (МФ) барои ШҒБММ ва дастури лоиҳаи технологӣ ва МСС барои ҳабҳои дорои ШҒБММ аз рӯи талаботи танзимии амалкунанда гузаронидани тасвиби онҳо дар шароити истеҳсолоти саноатӣ;

6. Таҳқиқ намудани безарарии биологӣ ва фаъолнокии хоси шакли дорувории коркардшуда.

Усулҳои таҳқиқот. Муҳтавои сифатӣ ва миқдории моддаҳои фаъоли биологӣ бо методи фармакопейӣ муайян карда шуда, инчунин хроматографияи нозуқишр (ХНК), хроматографияи коғазӣ (ХК), фотометрияи тайфӣ истифода шуд.

Ҳангоми ҳалли масъалаҳои дар рисолаи илмӣ гузошташуда, чунин методҳои баҳодихӣ истифода шуданд: хосиятҳои технологияи воситаҳои и доруворӣ (ВД), хосиятҳои физикию кимиёвии шираҳои гиёҳӣ, ҷанбаҳои физикӣ ва технологияи мавод барои ҳабсозӣ, озмоишҳои фармакологӣ ва технологияи ҳабҳои коркардшуда. Коркарди омории натиҷаҳои озмоишҳо мутобиқи талаботи ФД XIV сурат гирифтааст.

Соҳаи таҳқиқот ба шиносномаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон бо ихтисоси 14.04.01 - Технологияи тавлиди доруворӣ мувофиқ аст. Натиҷаҳои таҳқиқот ба соҳаи омӯзиши ихтисос, алахусус ба бандҳои 1, 3 ва 4-и шиносномаи ихтисос – Технологияи тавлиди доруворӣ мувофиқат мекунад.

Марҳилаҳои таҳқиқот. Рисолаи илмӣ марҳила ба марҳила таълиф шудааст.

Дар марҳилаи аввал мо адабиёти ба мавзӯ дахлдоштаро омӯхтем, мавзӯ ва ҳадафи диссертатсияро ташаккул додем.

Марҳилаи дуюм ҷамъоварии барги мармараки мускатӣ, ки коркарди минбаъдаи он, хушккунӣ, муайян кардани таркиби кимиёвӣ, ба даст овардани шираи ғализ, омӯзиши фармакологӣ ва технологияи шираи ғализ, коркарди таркиби ҳабҳо дар асоси ШҒБММ, таҳқиқоти фармакологӣ ва технологияи ҳабҳоро дар бар гирифта буд.

Марҳилаи сеюм бошад, гузаронидани корҳои озмоишӣ дар ҳайвоноти озмоишӣ (мушҳои сафед) буд.

Марҳилаи чорум бошад, ба даст овардани натиҷаҳои таҳқиқоти таҷрибавӣ буд, яъне маълумоти омори таҳлил карда шуд ва дар асоси натиҷаҳои таҳқиқоти худӣ хулосаҳо пешниҳод гардиданд.

Пойгоҳи асосии иттилоотӣ ва озмоишии таҳқиқот. Дар таҳқиқоти диссертатсионӣ иттилооти зарурӣ (рисолаҳои, ки дар Ҷумҳурии Тоҷикистон, Русия ва Украина дифоъ шудаанд, мақолаҳои илмӣ маҷаллаҳо, маводи конференсҳо, маълумоти омори давлатӣ ва ТУТ пурра мавриди мутолиа қарор гирифтанд) оид ба таҳияи доруворӣ нав дар асоси воситаҳои доруворӣ, ки барои табобати бемориҳои гӯшу гулу ва бинӣ истифода мешаванд, ба таври муфассал мавриди омӯзиш қарор дода шудааст.

Таҳқиқот дар кафедраи технологияҳои фарматсевтӣ ва биотехнология, кафедраи дорусозии ДМТ ва лозмоишгоҳи фармакологияи Институти кимиё ба номи В.И.Никитини Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон, таҳти роҳбарии профессор И.Ф.Раҳимов гузаронида шуданд.

Эътимоднокии натиҷаҳои диссертатсионӣ. Дар ҷараёни корҳои озмоишӣ таҷҳизоти муосири сертификатсияшуда ва дорои гувоҳинома оид ба санҷиш истифода шудааст. Дурустӣ ва дақиқии натиҷаҳои таҳқиқот бо методҳои коркарди оморӣ муқаррар карда шуда, имкон медиҳад, ки онҳо

боътимод ҳисоб карда шаванд.

Навгониҳои илмӣ таҳқиқот. Нахустин бор таркиб ва миқдори моддаҳои биологии фаъол дар баргҳои мармараки мускати дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда таҳқиқ ва муайян карда шуда лоиҳаи МСС ва доир ба он мақолаҳои фармакопейӣ таҳия гардид. Ҳосилкунии ШҒБММ бори аввал аз ҷиҳати илмӣ ва таҷрибавӣ, инчунин таркиби технологияи муносиби он асоснок карда шуд ва дар асоси он санадҳои меъёри (СМ) дар шакли дастури техникӣ (ДТ) ва методҳои санҷиши сифат (МСС) таҳия карда шуд.

Вобастагии ченакҳои технологияи омехтаҳои хокамонанд дар натиҷаи илова намудани моддаҳои ёрирасон (МЁ) ва фишордиҳии ҳабҳои таҳқиқ карда шуд.

Аввалин бор таркиб ва технологияи ҳабҳои дар асоси ШҒБММ-и дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда аз ҷиҳати илмӣ асоснок ва озмоиш карда шуданд, бо дарназардошти меъёрҳои сифат дар силсила: АХРШ - модда -МТ таҳқиқоти физикию химиявӣ, фармакологӣ, технологӣ, биофармасевтӣ ва биологӣ гузаронида шуданд.

Нишондиҳандаҳои сифатии ҳабҳои дорои ШҒБММ таҳқиқ карда шуда, шароит ва муҳлати нигоҳдорӣ онҳо муқаррар карда шуданд.

Бо роҳи таҳқиқоти фармакологӣ захролудшавии шадид ва безарар будани ҳабҳои дорои ШҒБММ муайян карданд ва инчунин исбот карда шуд, ки доруи таҳияшуда дорои ҷанбаи зиддиинтиҳобӣ ва зиддимикробӣ мебошад.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда, ду патенти ихтироъкорӣ ва моликияти зеҳнӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Украина ба даст оварда шуд.

Аҳамияти назарии таҳқиқот. Аҳамияти назариявӣ аз таҳқиқи хосиятҳои фармакогностикӣ ва таркиби химиявии шираи ғализи мармараки мускатӣ (дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда) иборат аст.

Дурнамои истифодаи шираи ғализии баргҳои мармараки мускатӣ дар таркиби ВД - и саҳт асоснок карда шудааст.

Аҳамияти амалии таҳқиқот. Технологияи ба даст овардани шираи ғализи баргҳои мармараки мускатӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯянд, коркард карда шудааст.

Дар асоси таҳқиқоти комплекси фармако-технологӣ, физикию кимиёвӣ ва фармакологӣ соҳт, таркиб ва коркарди технологияи ҳабҳои асоснок карда шуда, ангорҳои технологияи ҳабҳои таҳия карда шуд, лоиҳаи дастури технологияи истеҳсоли ҳабҳои дорои ШҒБММ таҳия карда шуд.

Мақолаи фармасевтӣ (МФ): "баргҳои мармараки мускатӣ" ва "шираи ғализи баргҳои мармараки мускатӣ" коркард карда шудааст.

Истеҳсоли ҳабҳои дорои ШҒБММ бо таркиби таҳияшуда мутобиқи лоиҳаи дастури технологияи ДТ 64-00481241-35-15 дар шароити истеҳсолии саноатии ҶДММ АРТЕК-А санҷида шуд (санади тасдиқ аз 15.02.2019) ва муайян карда шуд, ки технологияи таҳияшуда дар шароити саноатӣ пурра амал мекунад ва мушкилӣ эҷод наменамаяд.

Нуктаҳои ҳимояшавандая диссертатсия:

- омӯхтани хусусиятҳои фармакогностикии баргҳои мармараки мускати дар Тоҷикистон нашъунамокунанда;
- натиҷаҳои таҳқиқоти физику химиявӣ ва фармако-технологии шираи ғализи баргҳои мармараки мускати дар Тоҷикистон нашъунамокунанда ва моддаҳои ёрирасон;
- коркарди таркиби дорувории муолиҷавӣ ва профилактикӣ дар асоси ашёи хоми гиёҳӣ – баргҳои мармараки мускатӣ;
- омӯзиши устувории ҷабҳои шираи ғализи баргҳои мармараки мускатӣ;
- ошкор намудани натиҷаҳои таҳлили нишондиҳандаҳои меъёрии сифати ҷабҳои таҳияшуда аз ШҒБММ;
- муайян кардани маълумоти озмоиши фаъолнокии фармакологии пайвастагиҳои биологии фаъоли барги мармараки мускатӣ ва натиҷаҳои омӯзиши бехатарии ҷабҳо дар асоси онҳо.

Саҳми шахсии докталаб. Таҳқиқоти диссертатсионии мазкур кори мустақили анҷомёфтаи илмӣ мебошад, ки ба коркард ва ҳосилкунии ҷабҳои дорои таъсири зиддиилтиҳобӣ ва зиддимикробӣ бахшида шудааст. Муаллиф, шахсан, дар чараёни анҷом додани таҳқиқоти диссертатсионӣ маълумоти заруриро аз манбаъҳои гуногун ҷустуҷӯ карда, дар асоси нахустманбаъҳо оид ба проблемаи мавриди таҳқиқ таҳлили илмӣ гузаронидааст. Таҳлили фитохимиявии баргҳои мармараки мускатӣ дар Тоҷикистон нашъунамокунанда гузаронида шуд. Инчунин методи ба даст овардани ШҒБММ таҳия ва аз ҷиҳати илмӣ асоснок карда шуд ва таҳқиқоти фармако-технологӣ ва физику химиявии ҳосиятҳои онҳо гузаронида шуданд. Барои баргҳои мармараки мускатӣ, ШҒБММ, ҷабҳои дорои ШҒБММ бо таърифи ченакҳои ягонаи стандартикунонӣ дар силсилаи АХРШ - шира - МТ мақолаҳои фармакопейӣ ва МСС таҳия карда шудааст.

Таркиб ва технологияи истеҳсоли саноатии ҷабҳои дорои ШҒБММ аз ҷиҳати назариявӣ асоснок ва бо тариқи озмоиш коркард карда шуданд; таҳқиқоти биофармасевтӣ, физику химиявӣ ва фармако-технологии дорувории таҳияшуда гузаронида шуданд; натиҷаҳои бадастомадаи таҳқиқоти физику химиявӣ, технологӣ ва биологӣ аз тарфи муҳаққиқ таҳлилу танзим ва аз ҷиҳати оморӣ коркард карда шуданд.

Бо иштироки муаллиф лоиҳаи дастури техникӣ (ДТ) доир ба истеҳсоли ҷабҳои дорои ШҒБММ таҳия ва коркард шуда, дар шароити истеҳсолот санҷида шуд.

Мақсадгузорӣ, вазифаҳои тадқиқот, инчунин муҳокимаи натиҷаҳо ва ҷамъбасти ҳулосаҳои таҳқиқоти диссертатсионӣ бо иштироки роҳбари илмӣ ва олимоне анҷом дода шуданд, ки бо онҳо таҳқиқоти озмоишӣ гузаронида шудаанд ва онҳо ҳаммуаллифи интишороти илмии докталаб мебошанд.

Аз таҳқиқоти илмӣ дар ҳаммуаллифӣ нашркардаи докталаб ба диссертатсия танҳо он муқаррарот, таҳияҳо ва тавсияҳо дохил карда шудаанд, ки натиҷаи таҳқиқоти шахсии муаллиф мебошанд. Саҳми шахсии

муаллиф дар матни рисолаи илмӣ, инчунин дар рӯйхати интишороти автореферат нишон дода шудааст.

Таъйиди диссертатсия ва иттилоот оид ба истифодаи натиҷаҳои он. Нуктаҳои асосии таҳқиқот дар Конфронси ҷумҳуриявии ҳарсолаи илмию амалии ҳаёти омӯзгорон, кормандони ДМТ баҳшида ба "Солҳои рушди деҳот, сайёҳӣ ва ҳунарҳои мардумӣ (2019-2021)" ва "400-солагии Миробид Сайидои Насафӣ" (20-) баён ва муҳокима гардид. 27 апрели соли 2019); маводи конфронси илмию амалии саросариукраинӣ бо иштироки олимони байналмилалӣ «Рушди бомуваффақият ва дурнамои табобат дар Украина» (25 июни 2020) - саҳ. 10-12, (Харков-2020); конфронси ҳарсолаи ҷумҳуриявии илмию амалии факултет, кормандон ва донишҷӯёни ДМТ, баҳшида ба "5500-солагии Саразми бостонӣ", "700-солагии шоири барҷастаи тоҷик Камоли Хучандӣ" ва "20-солагии омӯзиш ва рушди илмҳои табиӣ, дақиқ ва риёзӣ дар соҳаи илм ва маориф (2020-2040)» (Душанбе-2020); маводи конфронси интернетии илмию амалии украинӣ « Масъалаҳои ҷорӣи клиникаи фармакологӣ ва фарматсияи клиникӣ» (22 октябри 2020) - саҳ. 168-169, (Харков-2020) гузориш ва мавриди баррасӣ қарор дода шуд.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда, мақолаи фармакопейӣ (МФ) оид ба баргҳои мармараки мускатӣ "Баргҳои мармараки мускатӣ" (МФ ҚТ 23-0016-19 аз 03-03-2015) ва "Шираи ғализи баргҳои мармараки мускатӣ" (МФ ҚТ 23 – 00 – 01 – 20 аз 22-08-2020) аз ҷониби Кумитаи фармакопеяи Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳия ва тасдиқ карда шудааст.

Маводи таҳқиқотӣ дар раванди таълим дар кафедраи технологияи дорусозии Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Синои Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон (ДДТТ) дар мавзӯҳои "Таҳқиқот оид ба таҳияи таркиб ва технологияи ҳабаҳо дар асоси шираи ғализи баргҳои мармараки мускатӣ" (Санади татбиқ аз 22.07.2020) татбиқ карда шуданд.

Тасвиби рисолаи илмӣ дар ҷаласаи конфронси байникафедравии факултети фарматсевтии ДМТ (протоколи №01 аз 25.08.2020) сураат гирифт.

Интишори натиҷаҳои диссертатсия. Аз рӯйи мавзӯи диссертатсия 13 таълифоти илмӣ нашр карда шудааст, ки аз онҳо 7-тоаш дар маҷаллаҳои тақризшавандаи феҳристи тавсиянамудаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ба таъб расидаанд. Муаллифи рисолаи илмӣ дар 6 конфронсҳои илмию амалӣ бо фишурдаи маърузаҳо баромад шудааст. Дар маҷмуъ муаллиф ду патенти ихтироъкориро соҳиб гардидааст, ки яке аз Украина барои амсилаи муфид ва дуюмӣ аз Тоҷикистон мебошад.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия дар 155 саҳифаи матни ҷопи компютерӣ навишта шуда, аз муқаддима, тавсифи умумии таҳқиқот, ҷор боби таҳқиқоти озмоишӣ, хулоса, рӯйхати манбаъҳои истифодашуда ва замима иборат аст. Дар матни диссертатсия 27 расм ва 33 ҷадвал ба назар мерасад.

Қисми асосии таҳқиқот

Мавод ва методҳои таҳқиқот. Ҳангоми таҳқиқоти диссертатсионӣ методҳои арзёбии ҳосиятҳои технологияи васоити доруворӣ, ҳосиятҳои физикию химиявии шираҳои растанӣ, ҳосиятҳои физикӣ ва технологияи маводи ҳабсозӣ, чанбаҳои фармакологӣ ва технологияи ҳабҳои коркардшуда истифода шудаанд.

Объекти таҳқиқот баргҳои мармараки мускати дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда ва шираи ғализи баргҳои мармараки мускати дар асоси онҳо мебошад, ки аз минтақаи Варзоб дар солҳои 2018-2019 чамбоварӣ ва дар асоси он шираи ғализ таҳия шудааст.

Моддаҳои ёрирасон: МФ. 2.1.0036.15 Этанол 96% - ФД XIV; МФ. 2.2.0020.18 Оби тоза - ФД XIV; МФ. 2.1.0119.18 Моногидрати лактоза – ФД XIV, истеҳсолкунанда: XianTonkingBiotecch Co LTD, Хитой; Селлюлозаи микрокристаллӣ - ҲТ 9199-001-07508109, истеҳсолкунанда: XianTonkingBiotecch Co LTD, Хитой; Стеарати магний - ҲТ 6-09-16-1533-90, истеҳсолкунанда: XianTonkingBiotecchCoLTD, Хитой; Бентонит - Хокаи "Гили Султон" - МУФ 42 Тj-0005-02; МФ. 42-0218-07 Витамини С (тезоби аскорбин) - ФД XIV, истеҳсолкунанда: XianTonkingBiotecchCoLTD, Хитой.

Дар бораи асбобҳо, таҷҳизот, методҳои таҳқиқоте, ки барои коркарди хроматограммаҳо истифода шудаанд, омӯхтани сифати таркиб, муайян кардани таркиби миқдории моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ ғайб ва ченакҳои технологияи ашёи хом, озмоишҳои физикию химиявӣ, фармакологӣ ва технологӣ, фармакокинетикӣ ШҒБММ, маводи ҳаб (таблетка), омӯхтани захролудии шадид ва музмини ҳабҳои сохташуда ва ғайолияти фармакологии ҳабҳо маълумот дода шудааст.

Таҳқиқоти ғайолияти зиддиилтиҳобии ҳабҳои дорои шираи ғализи барги мармараки мускати аз рӯи амсилаи "варами шадиди формалини панча" дар мушҳо гузаронида шуд. Таҷрибаҳо дар 35 муши сафеди ҳар ду ҷинс, ки вазнашон 170-190 г мебошанд, гузаронида шуд. Ҳайвоноти таҷрибавӣ дар шароити виварий (бо низоми табиӣ равшанидиҳӣ); бо ҳарорати 22-24 °С; рутубати нисбии ҳаво 40-50%) бо истифода аз вояи (ГОСТ Р 50258-92) нигоҳдорӣ шуданд.

Коркарди маълумоти оморӣ бо ёрии барномаи MS Office Excel 2016 гузаронида шуд. Нишондиҳандаҳои миқдорӣ дар шакли қиматҳои миёна ва иштибоҳҳои стандартӣ тавсиф шудаанд. Барои нишондиҳандаҳои сифатӣ дар шакли қиматҳои мутлақ бо ҳисобкунии ҳиссаҳо бо % тавсиф шудаанд.

Барои арзёбии тафовути нишондиҳандаҳои миёна, меъёрҳо дар асоси t-омори Стюдент истифода шуданд Тафовути нишондиҳандаҳо дар ҳолати $p < 0.05$ аз ҷиҳати оморӣ муҳим доништа мешуд.

Натиҷаҳои таҳқиқот. Шароити муносиб ва речаҳои ширагирӣ муқаррар гардида, инчунин таҳияи технологияи истихроҷи шираи ғализи баргҳои мармараки мускати дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда таҳия шуда буд. Шираи ғализ ҳамчун маҳсули нимтайёри муассир интиҳоб карда шуд, ки бо ҳангоми талафоти камтарин ҳадди аксари истихроҷи маводи

табобати таъсиррасон дорад.

Барои коркарди технологияи истеҳсоли ШҒБММ мо ченакҳои асосии ададӣ ва технологияи ашёи хоми гиёҳии шифобахшро, ки ҳисобҳои барои интихоби метод ва шароити раванди истихроҷ заруранд, омӯхтем ва муайян намудем.

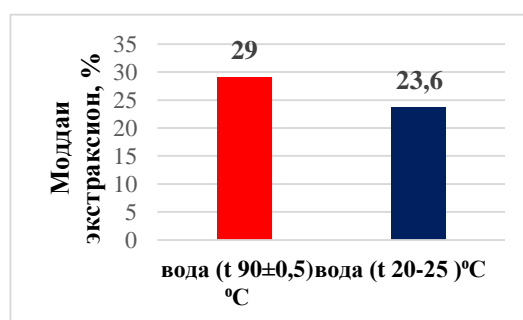
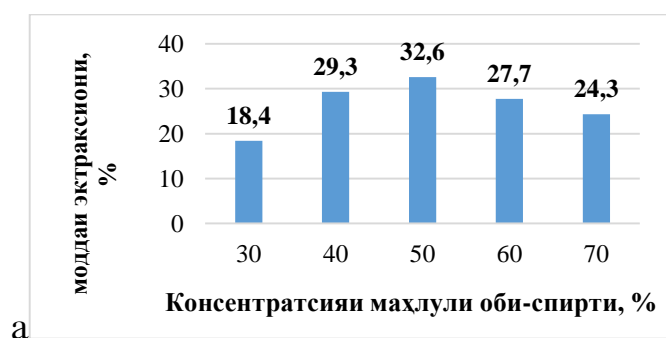
Натиҷаҳои муайян кардани ченакҳои рақамӣ ва технологияи баргҳои мармараки мускатии дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда дар ҷадвали 1 оварда шудаанд.

Ҷадвали 1. - Нишондиҳандаҳои асосии ададии баргҳои мармараки дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда

Нишондиҳандаҳои ададӣ	Воҳиди ченкунӣ	Натиҷаи муайянкунӣ
Камшавии вазн ҳангоми хушкшавӣ	%	9,90 ± 0,06
Ҳокистари умумӣ	%	10,560,09
Ҳокистари дар тезоби намакӣ ҳалнашаванда	%	1,11±0,12
Вазни хос, ρ	г/см ³	1,95±0,01
Зичии ҳаҷмӣ, d_0	г/см ³	0,34±0,01
Зичии рехташавӣ, d_n	г/см ³	0,56±0,002
Масомадорӣ, P_c		0,82±0,02
Ҳаҷми озоди қишр, V	м ³	0,71±0,04
Дараҷаи варамкунӣ дар этанол 50% (об / об)	см ³ /г	0,44±0,04
Зариби ҷазбшавии ҷузъи ширавии ВРШ, X	мл/г	6,24±0,11

Тавре ки аз ҷадвали 1 бармеояд, нишондиҳандаҳои технологияи баргҳои мармараки мускатӣ дорои қиматҳои қаноатбахши зичии рехташавӣ, ҳаҷми озоди қишр, зариби ҷазбшавӣ ва дигар тавсифоте мебошанд, ки ба раванди истихроҷи ширавӣ таъсир мерасонанд.

Аз тарафи мо оид ба интихоби ҷузъи ширавӣ барои коркарди шароити муносиби ба даст овардани ШҒБММ таҳқиқот гузаронида шуд. Ҳангоми интихоби ҷузъи ширавӣ мо аз оби тасфияшуда ва этанол дар ғилзатҳои 30% (ҳаҷм), 40% (ҳаҷм), 50% (ҳаҷм), 60% (ҳаҷм), 70% (ҳаҷм) истифода кардем. Натиҷаҳои муайян кардани ҳосили моддаҳои истихроҷӣ ҳангоми ба сифати ҷузъи ширавӣ таҳқиқ намудани этаноли ғилзатҳои гуногун ва оби тасфияшуда дар расмҳои 1 ва 2 оварда шудаанд.



**Расми 1. – а) Ҳосилшавии моддаҳои истихроҷӣ вобаста ба ғилзати маҳлули
обию алкулӣ (%):**

- б)

**Ҳосилшавии моддаҳои истихроҷӣ ҳангоми истихроҷ бо оби тасфияшуда дар
хароратҳои гуногун**

Бо дарназардошти натиҷаҳои бадастомада, этанол 50% ҳамчун чузъи ширавии муносиб интихоб карда шуд, ки шираҳои алкулӣ ба осонӣ ба ҳолати шираҳои ғализ ва хушк табдил меёбанд.

Интихоби методи истихроҷи шира аз рӯйи самаранокии истеҳсолот муайян карда мешавад ва ба хосиятҳои чузъи ширавӣ ва маводи гиёҳӣ вобаста аст. Барои гирифтани шираи ғализ аз ашёи хоми растани доруворӣ усулҳои гуногуни истихроҷи моддаҳои фаъоли биологиро истифода бурдан мумкин аст.

Таҳқиқот оид ба интихоби усулҳои истихроҷи шираи баргҳои мармараки мускатӣ дар кафедраи технологияи фарматсевтӣ ва биотехнологияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон гузаронида шуд. Меъёрҳои арзёбии озмоиш се усули истихроҷ буданд: масератсия, перколятсия ва реперколятсия. Натиҷаи таҷрибаҳои гузаронидашуда дар ҷадвали 2 оварда шудаанд.

Ҷадвали 2. - Интихоби усули истихроҷи шираи баргҳои мармараки мускатӣ

Усулҳои истихроҷи шира	Маҷмӯи моддаҳои истихроҷӣ дар баргҳои мармараки мускатӣ, %	
	Чузъи шира	
	Алкули этилӣ 50 %	Об
Масератсия	27,3	20,4
Перколятсия	32,5	22,3
Реперколятсия	29,7	21,6

Тавре ки аз ҷадвали 2 дида мешавад, усули муносиби истихроҷи шираи баргҳои мармараки мускатӣ дар Тоҷикистон перколятсия мебошанд.

Омили муҳимме, ки ба пуррагӣ ва ба суръати истихроҷи моддаҳои фаъоли биологӣ (МФБ) таъсир мерасонад, андозаи зарраҳои маҳсулоти доруворист. Барои интихоби дараҷаи муносиби резакунии ашёи хом таҳқиқот аз рӯйи ҳосилшавии моддаҳои истихроҷӣ ва миқдори флавоноидҳо аз рӯйи ҳисобкунии квертсетин гузаронида шуд. Натиҷаҳои таҳқиқот дар ҷадвали 3 оварда шудаанд.

Чадвали 3. - Таъсири дараҷаи резакунии ашёи хом ба ҳосилшавии маҷмӯи моддаҳои истихроҷӣ ва флавоноидҳо аз баргҳои мармараки мускатӣ

Дараҷаи резакунии маводи хом (андозаи зарра), мм	Баргҳои мармараки мускатӣ	
	Мухтавои моддаҳои истихроҷӣ, %	Мухтавои флавоноидҳо, %
2,5	19,08±0,05	0,70±0,01
5,0	25,04±0,04	0,51±0,01
8,0	32,70±0,05	1,23±0,02
10,0	26,37±0,04	1,03±0,01
15,0	21,02±0,03	0,97±0,04
p	<0,05	<0,05

Эзоҳ: p - қимати омории тафовути нишондиҳандаҳо дар муҳтавои моддаҳои истихроҷии флавоноидҳо дар байни дараҷаҳои гуногуни резашавии ашёи хом мебошад.

Тавре ки аз чадвали 3 дида мешавад, бо афзоиши андозаи ашёи хом аз 2,5 мм то 8 мм муҳтавои моддаҳои истихроҷӣ аз 19,08 % (2,5 мм) то ранги сабз (2,5 мм) то 32,70 % (8 мм) афзоиш меёбад. Ҳангоми афзоиши минбаъдаи андозаи ашёи хом аз 8 мм то 15 мм, миқдори ҳосилшавии шира аз 32,70 (8 мм) то 21,02 % (15 мм) коҳиш меёбад. Аз ин рӯ, мувофиқи маълумоти маҷмӯи ҳосилшавии моддаҳои истихроҷӣ ва флавоноидҳо маҳсули истихроҷшуда аз ашёи хоми дорои андозаи 8 мм буда, нисбат ба андозаҳои дигари ашёи хом муносибтар мебошад.

Дар натиҷаи таҷриба муайян карда шуд, ки андозаи муносиби зарраҳои ашёи хоми баргҳои мармараки мускатӣ 8.0 мм мебошад.

Таҳқиқоти динамикаи раванди истихроҷ бо методи перколятсия тибқи алгоритми стандартӣ гузаронида шуд ва меъёрҳои тавсифкунандаи раванди истихроҷ ҳисоб карда шуданд. Муайян кардани миқдори муҳтавои боқимондаҳои хушк ҳосили моддаҳои истихроҷӣ (шираи комилан хушк) ва дар шираҳои маҷмӯӣ, муҳтавои флавоноидҳо, ба моддаи хушк бо истифода аз формулаҳои маъмул ҳисоб карда шуданд. Натиҷаҳои динамикаи раванди истихроҷи шира дар чадвали 4 оварда шудааст.

Ҷадвали 4. – Натиҷаҳои динамикаи раванди истихроҷи шираи баргҳои мармараки мускатӣ

№ намунаҳо	Ҳаҷми қисмҳои алоҳидаи шира, V _n	Ҳаҷми маҷмӯи шираҳо та V _n + 1 дар марҳила, мл	Мухтавои боқимондаҳои хушк, Ап, г	Мухтавои боқимондаҳои хушк, Вп, г	Мухтавои боқимондаҳои хушк, Сп, %	Ҳосилшавии шираи хушк, Dп, %	Мухтавои моддаи фаъол, Еп, г	Мухтавои моддаи фаъол, Gп, %
1	100	100	6,1	6,1	6,1	6,1	0,01995	0,28
2	100	200	5,4	11,4	5,4	11,4	0,01385	0,27
3	100	300	4,3	15,5	4,3	15,5	0,00936	0,26
4	100	400	3,5	18,8	3,5	18,8	0,00374	0,14
5	100	500	2,2	20,8	2,2	20,8	0,00108	0,06
6	100	600	1,3	21,9	1,3	21,9	0,00075	0,05
7	100	700	1	22,8	1	22,8	0,00068	0,05
8	100	800	0,9	23,5	0,9	23,5	0,00054	0,04

Тавре ки аз ҷадвали 4 дида мешавад, аз барги мармараки мускатӣ ҳафт маротиба экстракт гирифтани муносиб буда, идомаи минбаъдаи раванди мазкур, аз ҷиҳати иқтисодӣ ба мақсад мувофиқ нест.

Афшураи алкулии тасфияшударо дар зеро вакуум тавассути бухоркунаки даврзанандаи HeidolphLaborota 4000 (Олмон) бухор карда, барои ба даст овардани шираи ғализ, ки рутубати он на бештар аз 25% аст, ба даст оварда шуд. Бо роҳи озмоиш муайян карда шуд, ки ҳарорати оптималии бухоршавӣ 40-45 °С мебошад. Бо дарназардошти он ки шираҳои ғализ системаҳои мураккаби физикию химиявӣ мебошанд, аз бисёр моддаҳои инфиродӣ иборатанд, ки баъзеи онҳо нисбат ба ҳарорат нопадидоранд, бинобар ин аз 60 °С баланд бардоштани ҳарорат мувофиқи мақсад нест. Мо нақшаи технологияи ба даст овардани ШҒБММ -ро таҳия кардем.

Бо ёрии реаксияҳои сифатӣ методҳои ХК ва ХНК дар ШҒБММ мавҷудияти пайвастагиҳои фенолӣ, тезобҳои гидроксикорӣ ва флавоноидҳо муқаррар карда шуд. Ҳаммонандкунии флавоноидҳоро бо ёрии реаксияҳои маъмули сифатӣ гузаронидем: намунаҳои синаидин (зоҳиршавии ранги гулобӣ), реаксияҳо бо хлориди оҳани (III) (зоҳиршавии ранги сиёҳу сабз), маҳдуди 2% алкулии хлориди алюминий (зоҳиршавии ранги лимуии-зард). Бо методҳои спектрофотометрӣ ва гравиметрии таҳлил дар шираи ғализи барги мармараки мускатӣ мавҷудияти миқдори моддаҳои истихроҷӣ, инчунин мавҷудияти миқдори флавоноидҳоро аз рӯи ҳисобкунии кверсетин ва апигенин муайян карда шуданд. Натиҷаҳои таҳқиқот дар

чадвали 5 оварда шудааст.

Чадвали 5. – Муҳтавои миқдори моддаҳои истихроҷии шираи баргҳои мармараки мускатӣ

Гурӯҳҳои МФБ	Усулҳои таҳлил	Муҳтаво, %
Флаваноидҳо, дар ҳисобкунӣ ба квертсетин	Спектрофотометрӣ	1,03±0,02
Флаваноидҳо, дар ҳисобкунӣ ба апигенин	Спектрофотометрӣ	0,84±0,02
Моддаҳои истихроҷӣ, этанол 50%	Гравиметрӣ	32,6±0,04

Тавре ки аз чадвали 5 дида мешавад, хангоми таҳлили муҳтавои миқдории намояндагони флаваноидҳо (квертсетин ва апигенин) бо методи спектрофотометрия ошкор гардид, ки миқдори квертсетин ба андозаи 22% нисбат ба апигенин барзиёд будааст. Таҳияи таркиб ва технологияи шакли дорувории саҳт дар намуди ҳабҳо бо экстракти растаниҳо ва моддаҳои ёрирасони аз ҷиҳати илмӣ асоснокро интихоб ва пешбинӣ карда шудаанд.

Таҳқиқоти минбаъдаи мо ба таҳияи таркиб ва технологияи ҳабҳо дар асоси ШҒБММ нигаронида шуда буд.

Ба сифати моддаҳои ёрирасон моногидрат аз декстроза, моногидрати лактоза, целлюлозаи микрокристаллӣ, гили бентонит, стеарати магний истифода шуданд. Ҳамаи МЁ истифодашуда ба талаботи СМТ ҷавобгӯ буданд.

Намноккунии гранулаҳои ҷузъҳои омехтаи ташкилдодаи ҳабро дар гранулятор УК-60 (Хитой) гузаронидем. Нишондиҳандаҳои технологияи доначаҳо, ҳаҷми резондашуда, ҷоришавӣ ва фишурдашавандагӣ тибқи методикаи дар ФД XIV додашуда муқаррар карда шуданд.

Ҳабҳо дар дастгоҳи пресскунандаи ҳабсозӣ TDP 5 омода карда шуданд (Хитой). Намунаҳои озмоишии ҳабҳо тибқи талаботи моддаҳои ФД XIV арзёбӣ карда шуданд.

Барои таҳияи таркиб ва технологияи муносиб зарур буд, МЁ ва миқдори моддаи намнокунанда тавре интихоб карда шавад, ки хосиятҳои зарурии фармакологию технологияи доначаҳо ва ҳабҳои амсилавиро таъмин кунанд.

Ба сифати намноккунанда маҳлули 5% обу алкулии бентонит истифода шудааст. Ёзандагии маводи барои грануласозӣ зарурбуда ба тариқи озмоиш муқаррар карда шуд, дар ин ҳол миқдори маҳлули намнокунанда дар ҳудуди 9-11% вазни ҳабро ташкил мекард. Таркиби доначаҳо дар чадвали 6 оварда шудаанд.

Чадвали 6. - Таркибҳои амсилави донача барои ҳабҳо

Номи чузъ	Муҳтаво, г						
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
ШҒБММ	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Тезоби аскорбинӣ (Витамини С)	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Бентонит	0,12	0,142	0,16	0,18	–	–	–
Декстрозаи моногидрат	0,622	0,6	0,582	0,562	0,6	0,57	0,54
Лактозаи моногидрат	–	–	–	–	0,097	0,172	0,135
МКЦ	–	–	–	–	0,045	–	0,067
Стеарати магний	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008
Маҳлули намноккунанда	5 % маҳлули оби - бентонит				Маҳлули оби - спиртӣ		
Вазни миёнаи ҳаб	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80

Вазни доначаи таркиби ҳабҳои дар чадвали 6 нишон додашударо бо роҳи намноккунии онҳо бо маҳлули обу алкулии шира бо моддаҳои ёрирасони МЁ мувофиқ гузаронида шуданд. Сипас, маводи намноки донашуда тавассути бехтан дар ғалбери дорои сӯроҳӣ бо қутри 2 мм дар бухории хушккунӣ дар ҳарорати на бештар аз 45 °С хушк карда шуданд ва дубора аз ғалбери дорои сӯроҳӣ бо қутри 1,4 мм гузаронида шуданд.

Таркиби таҷзиявии амсилаҳои таркибии пешниҳодшуда аз рӯи методи ғалберӣ аз рӯи методикаи ФД XIV муайян карда шуд. Бештарин муҳтавои таҳгалберии зарраҳои андозаашон аз 2 мм бештар дар таркибҳои амсилави №5 ва №7 (то 22%), камтарини он (то 9%) дар таркиби амсилави №2 мушоҳида шудааст, ки барои онҳо муҳтавои бештарини зарраҳои андозаи 1-2 мм (82) % хос аст ва ин имкон медиҳад, ки ҳабҳо бо вазни доимӣ ҳосил шаванд.

Мо инчунин динамикаи қазбкунии рутубати маводи ҳабро дар давоми шабонарӯз тавассути намиченкунаки термогравиметрии экспрессӣ ва MS – истехсоли ширкати MOISTURE ANALYZER (Олмон) омӯхтем. Дар раванди таҳқиқи намичазбкунии маводи ҳаб муайян карда шуд, ки фаъолияти ҳадди ақалли намичазбкуниро таркиби №2 (4,5%) дорад, ки он ба

талаботи СМТ ҷавобгӯӣ мебошад.

Барои тадқиқи ҷоришавии доначаҳо суръати ҷараёно тавассути мулҳақа ва кунчи нишебии табиӣ муайян карда шуд. Суръати ҷараён тавассути мулҳақа ҳамчун таносуби вазн ва вақти рехтан ба дастгоҳи махсуси силсилаи ГТВ ширкати Erveka (Олмон) андозагирӣ гардид. Натиҷаҳои таҳқиқоти ҷоришавӣ барои гузаштани 100 г донача аз мулҳақа дар ҷадвали 7 оварда шудаанд.

Ҷадвали 7. - Нишондиҳандаҳои ҷоришавии таркибҳои ҳабҳои таҳқиқшаванда

Ҷоришавӣ	Рақами таркибҳои амсилавӣ							p
	1	2	3	4	5	6	7	
Суръати ҷоришавӣ аз мулҳақа, сония	23±0.07	22±0.52	23±0.36	23±0.58	24±0.02	23±0.19	24±0.29	<0,05
Кунчи нишебии табиӣ, Ҷ.	31±0.58	24±0.29	29±0.19	33±0.02	30±0.07	32±0.52	35±0.36	<0,05

Эзоҳ: p – қимати омори тафовути байни нишондиҳандаҳои ҷоришавии таркибҳои амсилавии ҳабҳо

Тавре ки аз ҷадвали 7 дида мешавад, таркибҳои ҳамаи ҳабҳои, ки бо истифода аз маҳлули 5% бентонити обу алкулии 50% ва этанол 50% ба даст омадаанд, бо ҷоришавии хуб тавсиф мешуданд, ки онҳо хосияти технологияи қонёқунанда мебошанд.

Аз рӯйи методикаҳои ФД XIV, ченакҳои фармако-технологии доначаҳои таркибҳои гуногуни ҳосилшуда (таркиби таҷзиявӣ, ҷоришавӣ ва ғайра), инчунин нишондиҳандаҳои ҳабҳои амсилавӣ (фишори хоричкунии ҳабҳо аз қолабҳо, мустаҳкамии ҳабҳо ҳангоми таҳти фишор қарор доштан, таҷзияшавӣ) муайян карда шуданд.

Ҳабҳои ШҒБММ бо раванди пешакии гузаронидашудаи ҷараёни намноккунии доначасозӣ бо истифода аз дастгоҳи фишордиҳандаи ҳабии TDP-5 ҳосил карда шуданд. Қутри намунаҳои ҳабҳои таҳқиқшаванда 12 мм, вазни миёна 0,8г -ро ташкил медиҳад. Сифати намунаҳои ҳабҳои таҳқиқшавандаро мо аз рӯйи методикаҳои ФА ва ФД XIV ва аз рӯйи нишондиҳандаҳои намуди зоҳирӣ, вазни миёна ва инхироф аз он, таҷзияшавӣ, ҳалшавандагӣ, мустаҳкамии механикӣ (муқовимат ба фишороварӣ ва судашавӣ) таҳқиқ кардем. Натиҷаҳои пажӯҳиши намунаҳои ҳабҳо дар ҷадвали 8 оварда шудаанд.

Чадвли 8. Натиҷаҳои нишондиҳандаҳои фармако-технологии ҷабҳои таҳияшуда (n = 7)

Таркиб	Таҷзияшавӣ, дақ	Мустаҳкамии механикии ҷабҳо		Вазни миёна ва инхироф аз он, %	Тавсиф
		Судашавӣ, %	Муқовимат ба фишороварӣ, Н		
№1	8±0.23	0.5±0.02	50±0.89	3±0.29	+
№2	10±0.45	0.3±0.07	68±0.98	2±0.52	+
№3	12±1.38	0.4±0.52	55±1.22	5.1±0.10	+
№4	15±1.22	0.8±0.19	43±0.45	5.3±0.14	+
№5	13±0.89	0.3±0.29	66±0.52	3.5±0.32	+
№6	11±0.98	1.1±0.45	36±1.38	5.2±0.17	+
№7	8±0.99	0.4±0.23	47±0.99	5.1±0.23	+
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	

Эзоҳ: p – қимати омории тафовути байни нишондиҳандаҳои таркибҳои ҷабҳо и амсилави

Тавре ки аз чадвали 8 дида мешавад, аз рӯи натиҷаҳои таҳқиқоте, ки барои омӯхтани хосиятҳои фармако-технологии ҳосилкунии ҷабҳо гузаронида шудааст, муайян карда шуд, ки намунаҳои таҳқиқшаванда ҷабҳои зардранг бо сатҳи суфта ва ҳамвор, шакли ҳамвору устувоанай, дорои рах дар маркази қутр мебошанд. Қутрии ҷабҳо $12,0 \pm 0,2$ мм мебошанд. Таркибҳои мазкур аз ҷиҳати таҷзияшавӣ ва нишондиҳандаҳои зоҳирӣ ба талаботи ФД XIV ҷавобгӯ мебошанд. Натиҷаҳои маълумоти бадастомадаи таркибҳои № 2, 3 ва 5 инчунин ба меъёрҳои назорати сифати ҷабҳо (НСХ) мувофиқат мекунанд. Аз ҷиҳати вазни миёна ва мустаҳкамӣ, таркибҳои № 1, 4, 6 ва 7 ба талаботи НСХ ҷавобгӯ нестанд. Ҷабҳои №2, ки дар таркибашон ба сифати намкунанда маҳлули обу алкулии бентонит 5% -ро доранд, аз ҷиҳати таҷзияшавӣ, муайян кардани вазни миёна ва мустаҳкамӣ аз тавсифҳои сифатии намунаҳои №3 ва № 5 хеле болотар аст. Муқовимат ба фишороварӣ 68 Н, судашавӣ -0,3%, инхироф аз вазни миёнаи ҷаб 2% аз $\pm 5\%$ зиёд нест. Ҳамин тавр, барои таҳқиқоти минбаъда мо таркиби №2-ро интихоб намудем.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда, шароити баргузории санчиши (тести) “Маҳлулшавӣ” барои ҷабҳои дорои ШҒБММ таҳия карда шуд. Меъёркунонӣ: на камтар аз 75% таркиби номиналӣ. Таҳқиқот дар ҳафт таркибҳои мувозии ҷабҳо гузаронида шудааст. Шароити гузаронидани тести “Маҳлулшавӣ” барои ҷабҳои дорои шираи ғализи барги мармараки мускатӣ ба таври озмоишӣ таҳия карда шуданд: миқдори ҷабҳо 10 дона; муҳит - маҳлули тезоби гидрогенхлорид 0,1 М, ҳаҷми муҳити ҳалшаванда 1000 мл; суръати чархзанӣ 100 гардиш дар як дақиқа; вақти маҳлулшавӣ 30 дақ. Дар 30 дақиқа бояд на камтар аз 78% таркиби номиналии шираи ғализи баргҳои мармараки мускатӣ бароварда шавад. Натиҷаи таҳқиқоти гузаронидашуда (қимати миёнаи таркиби ҷабҳо) дар чадвали 9 оварда шудаанд.

Чадвали 9. - Натиҷаи таҳқиқоти тестӣ аз рӯи “Маҳлулшавӣ” барои ҳабҳои ШҒБММ таҳияшуда

Муҳити маҳлулшавӣ - об				
Нишондиҳанда (%)	Вақти гирифтани намуна, дақ.			
	15	30	45	60
моддаи таъсиркунанда ба маҳлул гузаштааст	80,9	82,9	85,8	85,4
Муҳити маҳлулкунӣ - 0,1 М НСІ				
Нишондиҳанда (%)	Вақти гирифтани намуна, дақ.			
	15	30	45	60
моддаи таъсиркунанда ба маҳлул гузаштааст	78,5	78,9	79,6	79,8

Тавре ки аз чадвали 9 дида мешавад, маълумоти озмоишӣ нишон медиҳанд, ки ҳалшавандагии ҳабҳои аз шираи ғафси барги шалфеи мускатӣ таҳияшуда хеле зиёд аст. Ҳамин тавр, вақти умумии маҳлулшавӣ барои ҳабҳои аз шираи ғализи баргҳои мармараки мускатӣ фосилаи 30-45 дақиқа муқаррар карда шудааст.

Дар натиҷаи таҳқиқоти физику кимиёӣ, технологӣ ва органолептикӣ таркиби муносиби ҳабҳои дорои ШҒБММ муайян карда шуд, ки мо онро барои таҳқиқоти минбаъда тавсия кардем (чадвали 10).

Чадвали 10. - Таркиби як ҳаби дорои ШҒБММ

Номгӯи модда	Муҳтаво	
	г/таб	%
ШҒБММ	0,025	3,125
Тезоби аскорбинӣ (витамини С)	0,025	3,125
Гили бентонитӣ	0,142	17,75
Моногидрати декстроза	0,6	75
Стеарати магний	0,008	1,0
Вазни миёна	0,80	100,0

Дорувории мазкур як ҳаби зардранг бо сатҳи суфта ва ҳамвор, шакли ҳамвору устуворонай дошта, дорои раҳ аз рӯи қутри он буда, қутри ҳабҳои $12,0 \pm 0,2$ мм - ро ташкил мекунад. Аз рӯи нишондиҳандаҳои зоҳирӣ, ҳабҳои ба талаботи ФД XIV мутобиқатдоранд.

Бо мақсади стандартикунии маҳсулоти дорувории таҳияшуда, мо нишондиҳандаҳои органолептикӣ ва физику химиявиро омӯхтем, инчунин методикаи таҳлили сифатӣ ва миқдории ҷузъи фарматсевтикий фаъоли ҳабро пешниҳод кардем.

Барои анҷом додани таҳлили миқдорӣ ва сифатӣ ШҒБММ, муҳтавои флавоноидҳо муайян карда шуданд. Тибқи талаботи ФД XIV, назорати сифати ҳабҳои аз рӯи нишондиҳандаҳои зерин пешниҳод карда мешавад: намуди зоҳирӣ, ҳаммонандкунӣ, вазни миёна, воҳидҳои якҷинсаи вояшудаи таъсиркунанда, маҳлулшавӣ, таҷзияшавӣ, судашавӣ, мустаҳкамӣ, покзагии микробиологӣ ва муайянкунӣ миқдории моддаҳои таъсиррасон. Дар асоси

натичаҳои таҳқиқоти гузаронидашуда лоиҳаи МНС барои ҳабҳо таҳия карда шуд.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда мо лоиҳаи МФ - ро тартиб додем, ки мувофиқи он устувории доруи сохташуда дар раванди нигоҳдорӣ омӯхта шуд. Муайян карда шуд, ки ҳабҳои дорои ШҒБММ хосиятҳои физикию химиявии худро ба муддати 2 сол нигоҳ медоранд.

Омӯзиши фаъолнокии виҷаи ҳабҳо дар озмоишгоҳи фармакологии Институти кимиёи ба номи В.И.Никитини Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон таҳти роҳбарии узви вобастаи Академияи миллии илмҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон, доктори илмҳои тиб профессор И. Ф. Раҳимов гузаронида шуд.

Мувофиқи дараҷаи захролудшавӣ ҳабҳои дорои ШҒБММ ба синфи 4-уми захролудшавӣ мансуб карда шудаанд, яъне амалан, пайвастагии беаҳр мебошад.

Таҳқиқоти фаъолияти зиддиилтиҳобии ҳабҳо бо шираи ғализи барги мармараки мускатӣ аз рӯи амсилаи "варами шадиди формалинии панча" дар мушҳо гузаронида шуд. Озмоишҳо бо 35 муши сафеди ҳар ду чинс, ки вазнашон 170-190 г мебошанд, гузаронида шуд. Ҳайвоноти таҷрибавӣ дар шароити виварий (бо низоми табиӣ равшанидиҳӣ); дар ҳарорати 22-24 °С; рутубати нисбии ҳаво 40-50%) бо истифода аз парҳези меъерӣ (ГОСТ Р 50258-92) нигоҳдорӣ шуданд. Пеш аз оғози озмоиш ҳайвонҳо карантини 10-14 рӯзаро гузаштанд.

Варами шадиди илтиҳобиро сӯзандоруҳои зерплантарӣ (зери апоневрози plantar) ба панҷаи рости ақибӣ муш бо 0,1 мл маҳлули обии формалини 1,5% гузаронида шуданд, ба вучуд оварданд. Вазоҳати омос бо андозагирии захомати панҷаҳои ҳайвони таҷрибавӣ бо истифода аз штангенпаргори муҳандисии электронии тамғаи Vogel 15240 (Лаҳистон) пеш аз 2, 4, 6 соат ва баъд аз 2, 4, 6 соат, инчунин дар динамикаи 24 ва 48 соат пас аз гузаронидани маҳлули формалин арзёбӣ карда шуд. Фаъолнокии зиддиилтиҳобии пайвастагиҳои таҳқиқгардида дар рафъ кардани омос бо % ифода ёфтааст.

Пеш аз хӯрондан ҳабҳои озмоишӣ дар оби тоза маҳлул карда шуда, миқдори барои табобат зарурӣ бо андозаи 25, 50, 100 мг/ кг ба дохили меъда ворид карда шуданд.

Ҳайвонҳои таҷрибавӣ ба 5 гурӯҳ тақсим карда шуданд (ҳар кадом дорои 7 муш): 1) мушҳои, ки пеш аз дохилкунии формалин ҳаби вояи 25 мг / кг маҳлулро ба дохили меъдаи онҳо дохил карда буданд; 2) мушҳои, ки пеш аз дохилкунии формалин ҳаби вояи 50 мг / кг маҳлулро ба дохили меъдаи онҳо дохил карда буданд; 3) мушҳои, ки пеш аз дохилкунии формалин ҳаби вояи 100 мг / кг маҳлулро ба дохили меъдаи онҳо дохил карда буданд; 4) мушҳои, ки пеш аз дохилкунии формалин ҳаби мармаракиро ба дохили меъдаи онҳо дохил карда буданд; 5) мушҳои гурӯҳи назоратӣ, ки пеш аз дохилкунии формалин ба дохили меъдаи онҳо оби тасфияшуда дохил карда буданд.

Натиҷаҳои таҳқиқот бо истифода аз бастаи стандартии барномаҳои Microsoft Office Excel 2016 аз лиҳози омӯри коркард карда шуданд. Барои як қатор намунаҳо иштибоҳи миёнаи арифметикӣ ва иштибоҳи миёнаи мураббаъ ҳисоб карда шуд.

Ошкор карда шуд, ки ҳангоми ба мушҳои озмоишӣ ба таври зерплантарӣ ворид кардани 0,1 мл маҳлули 1,5% формалин, варами возеҳи панҷа инкишоф меёбад, ки инро афзоиши назарраси ҳаҷми он нишон медиҳад. Мушоҳида гардид, ки омӯси ҳадди аксари панҷа (авҷи илтиҳоб) пас аз 4 соати гузаронидани формалин инкишоф ёфтааст, дар ҳоле ки ҳаҷми панҷа дар ҳайвонҳои озмоишии гурӯҳҳои назоратӣ ба ҳисоби миёна ба 52,1% ($p < 0,05$) афзоиш ёфтааст. Ба меъда дохил кардани ҳаҷҳои таҳқиқшавандаи дорои ШҒБММ ва доруи муқоисавии мармарак ба инкишофи илтиҳоби формалинӣ таъсир расониданд, ки бо андозаи варами инкишофёбандаи панҷа ба қайд гирифта шудааст.

Фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ аз рӯи сатҳи коҳишёбии омӯси панҷаи мушҳои гурӯҳи назоратии бо оби тасфияшуда сӯзандору кардашуда, арзёбӣ гардид.

Ҷадвали 11. - Таҳқиқоти фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ

Рақами таҷриба	Заҳмати панҷаи мушҳои озмоишӣ пеш аз гузаронидани формалин ва пас аз он, мм					
	То таҷриба	2 соат	4 соат	6 соат	24 соат	48 соат
Оби тасфияшуда	3,41±0,07	4,92±0,20*	4,85±0,08*	4,53±0,03*	4,45±0,03*	4,33±0,05*
Ҳаҷби дорои ШҒБММ 25мг/кг	3,49±0,05	4,68±0,14*	4,49±0,11*	4,21±0,12*	4,02±0,17*	3,69±0,14
Ҳаҷби дорои ШҒБММ 50мг/кг	3,49±0,05	4,50±0,12*	4,33±0,13*	4,08±0,11*	3,86±0,10*	3,66±0,13
Ҳаҷби дорои ШҒБММ 100мг/кг	3,49±0,05	4,44±0,16*	4,24±0,14*	4,01±0,14*	3,81±0,11*	3,64±0,16
Мармарак	3,47±0,15	4,49±0,12*	4,52±0,10*	4,38±0,10*	4,13±0,17*	3,96±0,18*

Эзоҳ: * p - тафовути аз лиҳози омӯри аҳамиятдоштаи нишондиҳандаҳо ҳангоми муқоисаи ҳамин гуна нишондиҳандаҳо дар ҳоли назорат (пеш аз озмоиши) ($p < 0,05$).

Тавре ки аз ҷадвали 11 дида мешавад, фаъолнокии маҳлулҳои таҳқиқшуда барои пешгирии илтиҳоби формалин дар силсилаи ҳаҷҳои дорои ШҒБММ 25 мг / кг <ҳаҷби дорои ШҒБММ 50 мг / кг <ҳаҷби дорои ШҒБММ 100 мг / кг> дар муқоиса бо “мармарак” афзудааст. Дар ин ҳолат муайян карда шуд, ки тафовути фаъолнокии ҳаҷҳои дорои ШҒБММ 50 мг / кг ва ҳаҷҳои дорои ШҒБММ 100 мг / кг чандон калон нест, бинобар ин

тавсия додани 50 мг/кг ҳамчун таркиби муносибу муассир мебошад. Ҳангоми озмоиш ҳабҳои дорои ШҒБММ фаъолияти зиддиилтиҳобиро нишон доданд: 27,82% (пас аз 2 соат), 34,44% (пас аз 4 соат) пас аз истеъмоли формалин. Фаъолнокии зиддиилтиҳобии ҳаб бо ШҒБММ аз фаъолияти доруи истинодии шалфей камӣ надошт ва пас аз 2 соати гузаронидани формалин аз он зиёд шуд. Коҳишҳои варам таҳти таъсири ҳабҳои дорои ШҒБММ баъд аз 4 соат аз самаранокии доруи мармарак 1,3 баробар баландтар мебошад..

Ҳамин тариқ, натиҷаҳои таҳқиқоти озмоишӣ нишон доданд, ки ҳабҳои дорои ШҒБММ фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ доранд.

Хулосаҳо

Натиҷаҳои асосии илмӣ диссертасия

1. Манбаҳои илмӣ, ки дар бораи хосиятҳои ботаникӣ, паҳншавӣ, таркиби химиявӣ ва корбурди онҳо дар тиб баргҳои гиёҳи навъи мармараки мускатӣ, талаботҳои фармакопёи давлатӣ ФД ва фармакопёҳои пешрафтаи ҷаҳон оид ба масъалаҳои таҳлил ва стандартикунонии маҳсулоти доруворӣ, равишҳо ба интиҳоби воситаҳои растании шифобахш ВРШ, равишҳои интиҳоби моддаҳои фаъолиМФБ барои арзёбии муҳтавои онҳо т дар силсилаи ВРШ - шира – воситаҳои дорувории тайёр ВДТтаҳлил ва ҷамъбааст карда шуданд [1-М, 2-М, 5-М, 9-М].

2. Таҳқиқоти номгӯи бозори фармасевтии доруҳои зиддиилтиҳобӣ ва зиддимикробӣ дар асоси гиёҳи мармараки мускатӣ ва шираҳои набототии онҳо гузаронида шуда, мувофиқи мақсад будани таҳияи ҳабҳои дорои ШҒБММ асоснок карда шуд [4-М, 9-М].

3. Тавсифномаи анатомияи ташхисии баргҳои мармараки мускати дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда муайян карда шуданд. Барои ҳаммонандкунӣ ва муайянкунии гурӯҳҳои асосии моддаҳои фаъоли биологӣ МФБ дар баргҳои мармараки мускатӣ таҳқиқоти фитохимиявӣ гузаронида шуд. Ченакҳои асосии рақамӣ ва технологияи баргҳои мармараки мускатӣ, ки барои таҳияи технологияи муносиби ҳосилкунии шираи ғализ заруранд, таҳқиқ ва муайян карда шуданд. Этанолҳои 50% ба ҳайси ҷузъи ширавӣ барои баргҳои мармараки мускати дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда интиҳоб шудааст [1-М,2-М,5-М, 6-М,].

4. Методологияи тайёркунии ҳабҳо дар асоси шираи ғализи барги мармараки мускатӣ асоснок карда шудааст, аз ҷумла чунин марҳилаҳои асосии таҳқиқот, ба монанди маркетинг, таҳияи равишҳои сохтани шакли оқилона, фармако-технологӣ, физику химиявӣ ва фармакологии ҳабҳо асоснок карда шудаанд [6 – М, 7-М, 8-М, 10-М, 11-М].

5. Таркиб ва технологияи ҳабҳои таъсиррасони зиддиилтиҳобии дорои таркиби шираи ғализи баргҳои мармараки мускати дар Тоҷикистон нашъунамоқунанда таҳия ва асоснок карда шудааст, ки инҳоро дар бар мегирад: шираи ғализи барги мармараки мускатӣ 0,025 г (3,125%); тезоби аскорбинӣ 0,025 г (3.125); гили бентонитӣ 0.142 г (17.75%); моногидрати

декстроз 0,6 г (75%); стеарати магния 0,008 г (1,0%) [6 – М, 7-М, 8-М, 10-М, 11-М].

6. Оид ба интихоби нишондиҳандаҳои асосии сифати маҳсулоти дорувории таҳияшуда, инчунин методҳои назорати сифати онҳо таҳқиқот гузаронида шуд. Лоихаҳои дастурҳои технологӣ ва стандартҳои фарматсевтии ВД муқаррар гардиданд, ки дар шароити саноатӣ дар корхонаҳои ҚДММ "АПИТЕК-А" ва ҚДММ "GRANDVETSERVIS" санчида ва тасвиб шуданд. Фаъолияти возеҳи зиддиилтиҳобии ҳаҷҳои дорои ШҒБММ сохташуда, муқаррар карда шуданд, ки он аз таъсири доруи мармараки ба андозаи 21% ($P < 0,05$) болотар буда, ба ҳисоби миёна 1,3 баробар ($P < 0,05$) бештар буд. Натиҷаҳои бадастомада имкон доданд, ки ҳаҷҳои таҳияшуда ҳамчун воситаи самарабахш бо таъсири зиддиилтиҳобӣ тавсия дода шаванд [7-М, 8-М, 10-М, 11-М, 13-М].

7. Нахустин бор коркарди фарматсевтии таркиби илман асосноки технологияи ҳосилкунии ҳаҷҳои дорои таъсири зиддиилтиҳобӣ ва зиддимикробӣ дар асоси ШҒБММ ва методҳои стандартикунонии шира ва ҳаҷҳо амалӣ карда шуд [1-М, 3-М]. Маълумоти илмии таҳқиқоти диссертатсионии мазкур ба раванди таълими як қатор муассисаҳои таълимии олии фарматсевтӣ ва тиббии Тоҷикистон ва кишварҳои ИДМ ворид карда шудааст.

ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲО

Шакли саҳти коркардкардшудаи дорувории дорои ШҒБММ метавонад ҳамчун дору ба қайд гирифта шуда ва технологияи таҳиягардидаи ҳаҷҳои ШҒБММ мавриди таваччуҳи истеҳсолкунандагони доруворӣ аз ашёи хоми гиёҳӣ қарор гирад. Методикаҳои коркардшуда дар озмоишгоҳҳо барои ошкорсозӣ ва муайянкунии миқдори моддаҳои фаъоли биологӣ (МФБ) дар ашёи хоми гиёҳии баргҳои мармараки мускатӣ ва доруворӣ аз растании шифобахш истифода бурдан мумкин аст [14-М, 15-М].

ФЕҲРИСТИ ИНТИШОРОТИ ДОВТАЛАБИ ДАРЁФТИ ДАРАҶАИ ИЛМИИ ДОКТОРИ ФАЛСАФА (PHD), ДОКТОР АЗ РҶИИ ИХТИСОС

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

[1-М] Раҳмонов А.У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Тадқиқоти раванди истихроҷи баргҳои мармараки растанӣ дар Тоҷикистон // Илм ва инноватсия – 2019. - №3, –С.56-60. (Бо забони тоҷикӣ)

[2-М] Раҳманов А. У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С., Махсудов К. С. Омӯзиши фармакогностикӣ растанӣҳои ҷинси *Salvia L.*, ки дар Тоҷикистон мерӯянд ва дурнамои истифодаи онҳо дар дорусозӣ // Илм ва инноватсия. –Душанбе, - 2019, -№3. –С.86-92. (Бо забони тоҷикӣ)

[3-М] А.У.Раҳмонов, М.Д.Шоев, С.М.Мусозода, М.И.Махмудназаров, О.С.Шпичак, М.М. Зарипова. Растаниҳои шифобахши набототи Тоҷикистон, ки дар оториноларингология истифода мешаванд // Киев, "Ретсепт" - 2019. Ҷилди 22.-№ 6 - С. 913-923. (Бо забони русӣ)

[4-М] Раҳманов А.У., Махсудов К.С., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С., Саидова М.Н. Офаридани дорувориҳо аз шираи ғафси мармараки скларӣ дар шакли ҳаб // Душанбе, "Илм ва инноватсия" - 2019 - №4 - С. 94-102. (Бо забони тоҷикӣ)

[5-М] Мусозода С.М., Раҳмонов А.У., Махсудов К.С., Шпичак О.С., Мусоев Р.С., Холова Ш.С., Эргашева Г.Н. Сохтори анатомияи дастгоҳи азхудкунии мармараки скларӣ (*salviasclareae* l.) (дар Тоҷикистон мерӯида) // Илм ва инноватсия №4 2019, Душанбе ДМТ, –С134-140. (Бо забони тоҷикӣ)

[6-М] Махсудов К.С., Раҳманов А.У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Саидова М.Н., Шпичак О. ФРОМ. Тадқиқоти фармако-технологии баргҳои шалфеи скларӣ (*foliasalviasclareae* l.) (дар Тоҷикистон мерӯида) // Илм ва инноватсия - 2019, –Душанбе, -№04, –С.68-71. (Бо забони тоҷикӣ).

[7-М] Гулзода М.Қ., Раҳмонов А.У., Махсудов К.С., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Тадқиқоти фармако-технологии шакли табобатии таблеткаи барои табобати бемориҳои отоларинологӣ // ISSN 0367-3057, Мачалаи Фарматсевти – Харьков – 2020г. Т. 75. №5. С 51-60.

Мақолаҳо ва фишурдаи маърузаҳо дар маҷмӯаҳои маводи нашршудаи конференсияҳо

[8-М] Раҳмонов А.У. Тадқиқоти фармако-технологии гилҳои бентонити Тоҷикистон // Солҳои рушди деҳот, сайёҳӣ ва ҳунарҳои мардумӣ (2019-2021) ва 400-солагии Миробид Сайидои Насафӣ: Маводи конф. устодону кормандони ДМТ., Душанбе, 20-27 апрели соли 2019, Ҷилди I. –С. 196. (Бо забони тоҷикӣ)

[9-М] Раҳмонов А.У. Таҳлили бозори доруҳои, ки дар оториноларингология дар Тоҷикистон истифода мешаванд // Махмудназаров М.И., Шоев М.Д., Шоев Ф.Д., Мусозода С.М. Масъалаҳои биология ва тиб, Самарқанд. 2019, № 3.1 (112), 106-107 саҳ. (Бо забони тоҷикӣ)

[10-М] Раҳманов А. У., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Коркарди таркиб ва технологияи ҳабҳо бо шираи ғафси мармараки скларӣ // Маводҳои конфронси IV байналмилалӣ илмӣ-амалӣ, Харьков, 2019, –Саҳ. 151-152. (Бо забони русӣ)

[11-М] Раҳмонов А., Махсудов К., Мусоев Р.С., Мусозода С., Шпичак О., Давтян Л. Таҳияи ҳабҳо барои табобати бемориҳои оториноларингологӣ // Конференсияи байналмилалӣ, Украина, 2020, -С. 10-12.

[12-М] Раҳманов А. У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Раванди ба даст овардани экстракти моеи баргҳои мармараки мускатӣ (дар Тоҷикистон рӯянда) // Маҷмӯаи маводҳои Конгресси XXVII, Россия «Инсон ва дору» (6-9 апрели соли 2020), Видокс, 2020. –С 70.

[13-М] Раҳмонов А.У. Омӯзиши фаъолияти зиддиилтиҳобии ҳабҳо, ки аз экстрактии ғафси баргҳои мармараки мускати дар Тоҷикистон мерӯянд (ҳаммуаллиф) // Маводҳои Конфронси байналмилалӣ илмӣ ва амалӣ Интернет «Масъалаҳои мубрами фармакологияи клиникӣ ва

дорусозии клиникӣ» (22-23 июля 2020року) ш. Харков, 2020 – С.168-169.

Патентҳо

[14-М] Патенти хурд барои ихтирооти ТҶ 1063 Ҷумҳурии Тоҷикистон. "Маҳлул барои табобати бемориҳои илтиҳобии узвҳои ЛОР" / Раҳмонов А.У., Маҳсудов К.С., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д., Шпичак О.С., Давтян Л.Л. № 1901381; эълум шудааст 30.12.19; публ.02.17.20.

[15-М] Патент барои модели Korisna 142132 Украина. Склад для ликуванья запальних оториноларингологичних захворювань у форми таблеток. МРК А61К 9/20 (2006.01). / Маҳсудов К.С., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д., Шпичак О.С., Давтян Л.Л., Раҳмонов А.У. довталаб ва дорандаи патент Шпичак О.С. – № и 202000230; заявл. 15.01.2020; опубл. 12.05.2020, Бюл. № 9. – 4 с.

Номгуи ихтисораҳо ва аломатҳои шартӣ

АХРШ – ашёи хоми растании шифобахш

АИМ – Академияи илмҳои милли

ВД- воситаҳои доруворӣ

ДМТ - Донишгоҳи миллии Тоҷикистон

ДТ – дастури технологӣ

МЁ – маводи ёрирасон

МСС –методҳои санҷиши сифат

МТД – маҳсулоти тайёри доруворӣ

МФБ – моддаи фаъоли биологӣ

МФ – мақолаи фармакопейӣ

СМТ – санадҳои меъёрии техникӣ

ТУТ - Ташкилоти Умумичаҳонии Тандурустӣ

ФД– Фармакопеяи Давлатӣ

ХНҚ- хроматографияи нозукқишр

ХК – хроматографияи коғазӣ

ҶТ – Ҷумҳурии Тоҷикистон

ШД – шакли доруворӣ

ШҒБММ - шираи ғализи барги мармараки мускатӣ

АННОТАЦИЯ

Рахмонов Афзунмехр Усмоналиевич

Разработка состава и технологии лекарственной формы на основе биологических активных веществ шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане

Ключевые слова: шалфей мускатный (*salvia sclarea* L.), густой экстракт листьев шалфея мускатного, таблетки, фармако-технологические показатели, оториноларингология.

Цель работы: Фармацевтическая разработка научно обоснованного состава и технологии таблеток противовоспалительного действия, на основе выделенной и стандартизированной растительной субстанции – густого экстракта листьев шалфея мускатного (ГЭЛШМ), произрастающего в Таджикистане.

Методы исследования, использованная аппаратура: листья шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, ГЭЛШМ, таблетки на основе ГЭЛШМ. Исследование охватывает качественное и количественное содержание. БАВ определяли фармакопейными методами, а также использовали ТСХ, БХ, спектрофотометрию.

При решении поставленных в работе задач также были использованы методы оценки фармако-технологических свойств ЛРС, физико-химических свойств растительных экстрактов, физических и технологических свойств массы для таблетирования, качества разработанных таблеток.

Полученные результаты и их новизна: Исследован количественный и качественный БАВ листьев шалфея мускатного и разработаны ФС. Впервые научно обоснована и оптимизирована технология получения ГЭЛШМ. Разработаны состав и технология таблеток на основе ГЭЛШМ. Проведены физико-химическое, фармако-технологическое, биофармацевтическое и биологическое исследования разработанных таблеток на основе ГЭЛШМ. На основе проведенных исследований разработан лабораторный регламент получения таблеток на основе ГЭЛШМ, который апробирован в промышленных условиях. Результаты исследования получены двумя патентами на интеллектуальную собственность (в Республике Таджикистан и Украине), а также использованы при разработке двух ФС «Шалфея мускатного листа» и «Густой экстракт листьев шалфея мускатного».

Рекомендации по использованию: Разработанная твердая лекарственная форма с ГЭЛШМ может быть зарегистрирована как лекарственный препарат, а разработанная технология таблеток ГЭЛШМ может представлять интерес для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья. Разработанные методики могут быть использованы в промышленно-аналитических лабораториях для обнаружения и количественного определения БАВ в растительном сырье листьев шалфея мускатного и лекарственных препаратов на его основе.

Область применения: фитотерапия, оториноларингология, промышленная технология лекарств.

АННОТАТСИЯИ

Раҳмонов Афзунмехр Усмоналиевич

Таҳияи таркиб ва технологияи шакли доруворӣ дар асоси моддаҳои фаъоли биологии мармараки мускатие, ки дар Тоҷикистон мерӯяд

Калимаҳои калидӣ: мармараки мускатӣ (*salvia sclarea* L.), шираи ғализи барги мармараки мускатӣ, ҳабҳо, нишондиҳандаҳои фармако-технологӣ, оториноларингология.

Мақсади кор: коркарди дорувории дорои таркиби аз ҷиҳати илмӣ асоснокбуда ва технологияи ҳосилкунии ҳабҳои зиддиилтиҳобие мебошад, ки дар асоси моддаи аз растанӣ истихроҷшуда ва стандартикунонидашудаи шираи ғализи баргҳои мармараки мускати (ШҒБММ) дар Тоҷикистон нашъунамо дорад.

Усулҳои таҳқиқот ва таҷҳизоти истифодагардида: баргҳои мармараки мускатие, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, ШҒБММ, ҳабҳо дар асоси ШҒБММ. Таҳқиқот муҳтавоҳои сифатӣ ва миқдориро фарогир аст. МФБ бо методҳои фармакопейӣ муайян карда шуда, инчунин ХНҚ, ХК, спектрофотометрия истифода шудааст.

Ҳангоми ҳалли масъалаҳои дар рисолаи илмӣ баррасишаванда, инчунин методҳои арзёбии ҳосиятҳои технологияи маҳсулоти доруворӣ, ҳосиятҳои физикию химиявӣ шираҳои гиёҳӣ, хусусиятҳои физикӣ ва технологияи ҳабсозӣ, озмоишҳои фармакологӣ ва технологияи ҳабҳо истифода шуданд.

Натиҷаҳои бадастомада ва навлониҳо: Таркиб ва миқдори моддаҳои фаъоли биологии барги мармараки мускатӣ таҳқиқ ва МФ таҳия карда шуд. Бори аввал технологияи ҳосилкунии ШҒБММ аз ҷиҳати илмӣ асоснок ва оптимизатсия карда шудааст. Таркиб ва технологияи ҳабҳо дар асоси ШҒБММ коркард гардидааст. Тадқиқоти физикию химиявӣ, фармакологӣ, технологӣ, биофармасевтӣ ва биологии ҳабҳои таҳияшуда дар асоси ШҒБММ гузаронида шуданд. Дар асоси таҳқиқоти гузаронида шуда, дастури озмоишгоҳии истеҳсоли ҳабҳо дар асоси ШҒБММ таҳия карда шудааст, ки дар шароити саноатӣ мавриди санҷиш қарор гирифтааст. Аз рӯи натиҷаҳои таҳқиқот ду патент барои моликияти зеҳнӣ ба даст оварда шуданд (дар Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Украина) ва инчунин дар таҳияи ду МФ "Баргҳои мармараки мускатӣ" ва "Шираи ғализи барги мармараки мускатӣ" истифода шуданд.

Тавсияҳо оид ба истифода: Ҳабҳои саҳти дорувории дорои ШҒБММ таҳиягардидаро ҳамчун доруи табобатӣ ба қайд гирифтани мумкин аст. Ба технологияи коркарди ҳабҳои дорои ШҒБММ истеҳсолкунандагони доруворӣ аз ашёи хоми гиёҳӣ тавачҷуҳ зоҳир карда метавонанд. Методикаҳои таҳияшударо дар озмоишгоҳҳо барои ошкор ва муайянкунии миқдори моддаҳои фаъоли биологӣ аз ашёи хоми баргҳои мармараки мускатӣ ва доруҳои табобатӣ истифода бурдан мумкин аст.

Соҳаи истифодабарӣ: фитотерапия, оторинолингология, технологияи саноатии дорусозӣ

ANNOTATION

Rahmonov Afzunmehr Usmonalievich

Development of the composition and technology of the dosage form on the basis of biological active substances of the clary sage growing in Tajikistan

Key words: clary sage (*salvia sclarea* L.), thick sage leaf extract clary, tablets, pharmaco-technological indicators, otorhinolaryngology.

Purpose of the work: Pharmaceutical development of a scientifically based composition, technologies for obtaining anti-inflammatory tablets, developed on the basis of isolated and standardized plant substance – thick sage leaf extract clary sage (TSLEC), growing to Tajikistan.

Research materials and equipment used: leaves of clary sage growing in Tajikistan, TSLEC, tablets based on TSLEC. The research covers both qualitative and quantitative content. BAS was determined by pharmacopoeial methods, and also used TLC, PC, spectrophotometry.

When solving the tasks set in the work, methods were also used to assess the pharmaco-technological properties of medicinal products, the physicochemical properties of plant extracts, the physical and technological properties of the mass for tableting, the quality of the tablets developed.

The results obtained and their novelty: The quantitative and qualitative biologically active substances of the leaves of clary sage have been investigated and PhA have been developed. For the first time scientifically substantiated and optimized the technology for producing TSLEC. The composition and technology of tablets based on TSLEC have been developed. Physicochemical, pharmacological, technological, biopharmaceutical and biological studies of the developed tablets based on TSLEC have been carried out. On the basis of the investigated ones, a laboratory procedure for the production of tablets based on TSLEC was developed, which was tested in industrial conditions. The results of the study were obtained by two patents for intellectual property (in the Republic of Tajikistan and Ukraine), and were also used in the development of two PhA "Clary sage leaves" and "Thick extract of clary sage leaves".

Recommendations for use: Developed solid dosage form of TSLEC can be registered as a drug, and the developed technology of TSLEC tablets may be of interest to manufacturers of medicinal products from plant raw materials. The developed methods can be used in laboratories for the detection and quantitative determination of BAS in plant raw materials of clary sage leaves and medicinal preparations from this MPM.

Scope of application: herbal medicine, otorhinolaryngology, industrial technology of drugs.